



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE BIOMEDICHE

CICLO XXIV

COORDINATORE Prof. Silvano CAPITANI

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELL' ELETTROSTIMOLAZIONE
MEDIANTE FREQUENCY RHYTHMIC ELECTRICAL MODULATION SYSTEM (F.R.E.M.S.™)
SUL DOLORE NELL'ULCERA CUTANEA CRONICA.
STUDIO CLINICO DI FATTIBILITA'

Settore Scientifico Disciplinare MED/50

Dottorando

Dott. Bardelli Benedetta

Tutore

Prof. Zamboni Paolo

Anni 2009/2011

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	3
1.1 Il Dolore Cronico Non Oncologico (DCNO).....	3
1.1.1. Epidemiologia, natura e principi di trattamento.....	3
1.1.2. Elettrostimolazione come terapia adiuvante: la T.E.N.S.....	19
1.2 L'ulcera cutanea cronica: un modello di DCNO	31
1.2.1. Epidemiologia.....	31
1.2.2. Riparazione tissutale e Wound Bed Preparation.....	37
1.2.3. Elettrostimolazione e riparazione tissutale.....	43
1.3 Frequency Rhythmic Electrical Modulation System: F.R.E.M.S. TM	49
1.3.1. Principi di funzionamento.....	49
1.3.2. Risultati degli studi pubblicati.....	52
1.4 Scopo dello studio.....	57
2. MATERIALI E METODI.....	59
2.1. Studio clinico di fattibilità. Fase 1.a.....	59
2.2. Studio clinico di fattibilità. Fase 1.b.....	65
2.3. Studio clinico di efficacia. Fase 2.....	67
3. RISULTATI.....	71
3.1. Fase 1 a: osservazioni all'arruolamento.....	71
3.2. Fase 1 a: osservazioni al follow up.....	81
3.2.1 Evoluzione del dolore percepito.....	81
3.2.2 Evoluzione del consumo di ossicodone.....	85
3.2.3 Evoluzione della qualità di vita.....	90
3.2.4 Decorso dell'ulcera cutanea cronica.....	91
3.2.5 Effetti collaterali.....	94

3.3. Fase 1 b: test del Mock Treatment.....	98
3.4. Suggerimenti per la Fase 2.....	98
 4. DISCUSSIONE.....	 99
4.1. Razionale dello studio.....	99
4.2. Disegno dello studio.....	101
4.3. Considerazioni di interesse clinico emerse dalla FASE 1 a.....	107
4.4. Considerazioni di interesse sperimentale emerse dalla FASE 1 b.....	112
4.5. Conclusioni: Raccomandazioni emerse dallo studio di fattibilità.....	113
 5. BIBLIOGRAFIA.....	 115

1.

INTRODUZIONE

1.1 IL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO

Per dolore – secondo l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) – s'intende un' esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tessutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di tale danno. Il dolore cronico è arbitrariamente definito come un dolore che persiste per più di 3-6 mesi o oltre il periodo tempo previsto per la risoluzione della patologia che lo determina ¹.

1.1.3. DCNO: Epidemiologia, natura e principi di trattamento

In Europa l'incidenza di dolore cronico è stimata intorno al 25-30% ^{2,3}. Le pesanti ricadute economiche sono state ampiamente stimate dalla letteratura scientifica sottolineando come la presenza di dolore cronico comporti importanti conseguenze sui costi sia diretti (sanitari) che indiretti (in termini di assistenza alla disabilità, impatto sulla produttività) ^{2,3}. Nonostante i notevoli progressi circa i meccanismi neurofisiologici del dolore, una maggiore disponibilità di procedure diagnostiche avanzate e di nuovi approcci terapeutici, i trattamenti canonici per il dolore cronico raramente conducono a completa risoluzione dei sintomi, determinando uno stato di convivenza col dolore.

L'Italia è al terzo posto in Europa, dopo Norvegia e Belgio, per quanto riguarda la prevalenza del dolore cronico e al primo posto per quanto riguarda la prevalenza del dolore cronico severo (13%) ^{2,3}.

Da un recente studio nazionale sul dolore in ospedale è emerso come il ricovero in un setting non oncologico rappresenti un fattore di rischio indipendente per ricevere un inadeguato trattamento del dolore. In particolare, l'area internistica si associa a un'inappropriata gestione del dolore rispetto a quella oncologica, suggerendo la necessità di un maggiore impegno formativo in tale ambito ⁴.

Meritevoli di nota sono inoltre le evidenze concernenti il consumo di oppioidi, considerato internazionalmente l'indicatore di qualità dei programmi di controllo del dolore ^{5, 25}; in Italia l'utilizzo di oppioidi, sebbene in aumento, risulta ancora inadeguato rispetto alle reali esigenze terapeutiche dei pazienti ^{6, 7}.

In Italia, la prevalenza del dolore nella popolazione anziana non istituzionalizzata varia dal 25 al 50%, in quella istituzionalizzata è compresa tra il 45 e l'80%. La popolazione anziana residente in struttura è quella più a rischio di ricevere un inadeguato trattamento del dolore. La polipatologia, l'aumento della prevalenza del deficit cognitivo e sensoriale e la presenza di depressione sono fattori che possono portare ad una sottostima della sintomatologia dolorosa esperita dall'anziano ⁷.

Natura del dolore. Il dolore è frequente complicanza di molte patologie internistiche quali quelle muscoloscheletriche, neurologiche e vascolari, e la maggior parte dei tumori solidi ed ematologici.

Dal punto di vista clinico si distingue il dolore di natura nocicettiva da quello neuropatico.

Il dolore nocicettivo è direttamente correlato a stimolazione dei nocicettori, presenti in strutture somatiche e viscerali. L'integrazione a vari livelli della nocicezione e la percezione finale del sistema nervoso centrale costituiscono il dolore accusato che, in genere, è correlato con l'entità del danno tissutale. Il dolore nocicettivo somatico è spesso localizzato e può essere descritto come penetrante, urente o gravativo. Quello viscerale è generalmente meno localizzato e può essere identificato come sordo o crampiforme se provocato dal coinvolgimento di un viscere cavo, lancinante o penetrante se dovuto al danno di membrane periviscerali o mesenterici.

Il dolore neuropatico è caratterizzato da un danno o disfunzione del tessuto nervoso periferico o centrale. Le sindromi dolorose neuropatiche si possono suddividere in base alla localizzazione della patologia neurologica. Il dolore neuropatico è di difficile

controllo e spesso è solo parzialmente sensibile alla terapia richiedendo interventi procedurali specifici.

Nella pratica clinica circa il 40-45% dei malati presenta una sintomatologia dolorosa di origine mista, nocicettiva e neuropatica, che comprende in particolare le situazioni di dolore cronico di origine neoplastica, vascolare (ischemica), da malattie da intrappolamento ⁴.

La valutazione e le scale di misurazione del dolore. La severità del dolore cronico, variamente influenzata da fattori psicologici e socio-ambientali, è di difficile valutazione per la sua natura soggettiva intrinseca.

Qualunque paziente con dolore persistente che abbia un impatto sulle funzioni fisiche, psichiche o sociali, o su altri aspetti di qualità di vita dovrebbe essere riconosciuto come un problema rilevante (grado di evidenza II A) e dovrebbe essere sottoposto ad una valutazione complessiva del dolore, con l'obiettivo di identificare tutti i fattori potenzialmente correggibili. La valutazione dovrebbe focalizzarsi sull'annotazione e registrazione di una serie di eventi che abbiano portato all'attuale sintomatologia dolorosa e sulla indicazione di una diagnosi, di un programma terapeutico, di una probabile prognosi (grado di evidenza III B) ⁸.

Come unanimemente raccomandato da numerosi documenti di consenso e linee guida ^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} un trattamento ottimale del dolore prevede come primo passo di:

1. misurare il dolore con scale validate
2. registrare i valori in un apposito spazio nella cartella clinica (infermieristica, e/o integrata) facilmente accessibile a tutti gli operatori e individuare il cut off di riferimento della scala per l'applicazione del trattamento.

L'attuale legislazione italiana (legge 38 del 15.3.2010) rende obbligatoria la monitorizzazione del dolore nei reparti ospedalieri e la registrazione di tale parametro in cartella clinica come elemento descrittivo fondamentale della salute del paziente; da tale approccio deriva l'obbligo per il curante di mettere tempestivamente in atto tutte le misure necessarie per controllare il dolore ¹⁶.

Le scale di misurazione del dolore sono classificate in:

- **unidimensionali:** misurano esclusivamente l'intensità del dolore. Tra queste vengono inoltre identificate specifiche scale da utilizzare in ambiente internistico per i pazienti con difficoltà di comunicazione

1. scala numerica, NRS (numerical rating scale)
2. scala analogica visiva, VAS (visual analogic scale)
3. scale quantitative verbali, VRS (verbal rating scale)

Una recente revisione ¹⁷, attribuisce a tutte e tre le scale sopra citate validità, riproducibilità, appropriatezza per un uso clinico. La revisione ha però evidenziato come la VAS presenti maggiori difficoltà pratiche (richiede un maggiore coordinamento visivo-prassico) mentre la NRS presenta una buona sensibilità e produce dati che possono essere statisticamente analizzati. I pazienti che richiedono una scala di misurazione del dolore con alta sensibilità dovrebbero essere valutati in modo preferenziale con questa scala ¹⁷.

- **multidimensionali:** valutano anche la dimensione sensoriale-discriminativa, motivazionale-affettiva, cognitivo-valutativa: sono numerose e molte disponibili anche nella versione validata in lingua italiana, quali Edmonton Symptom Assessment (ESAS) ^{18, 19}, McGill Pain Questionnaire (MPQ) ²⁰, il Brief Pain Inventory (BPI) ²¹. In generale la loro complessità (sono costituite da diversi items) ne consente un uso limitato nella pratica clinica quotidiana.

La valutazione del dolore, con l'utilizzo delle scale sopra riportate, deve considerare anche il **dolore episodico intenso (DEI)** o **breakthrough pain**: esso identifica un dolore transitorio, che si manifesta in pazienti con sintomatologia algica di base ben controllata da una terapia analgesica impostata e rigidamente somministrata ad orari fissi. Nella pratica corrente, una frequenza superiore a due episodi al giorno potrebbe indicare la necessità di modificare la terapia analgesica di base. Nell'ambito del breakthrough pain va distinto il **dolore acuto incidente (DAI)**, scatenato da eventi specifici (quali tosse, cambi posturali, defecazione, mobilizzazione, medicazioni) ^{9, 11}.

Dolore cronico non oncologico: principi generali di trattamento. Secondo le linee guida internazionali dell'American Pain Society e dell'American Academy of Pain Medicine ^{22,23}, il medico deve provvedere a prescrivere:

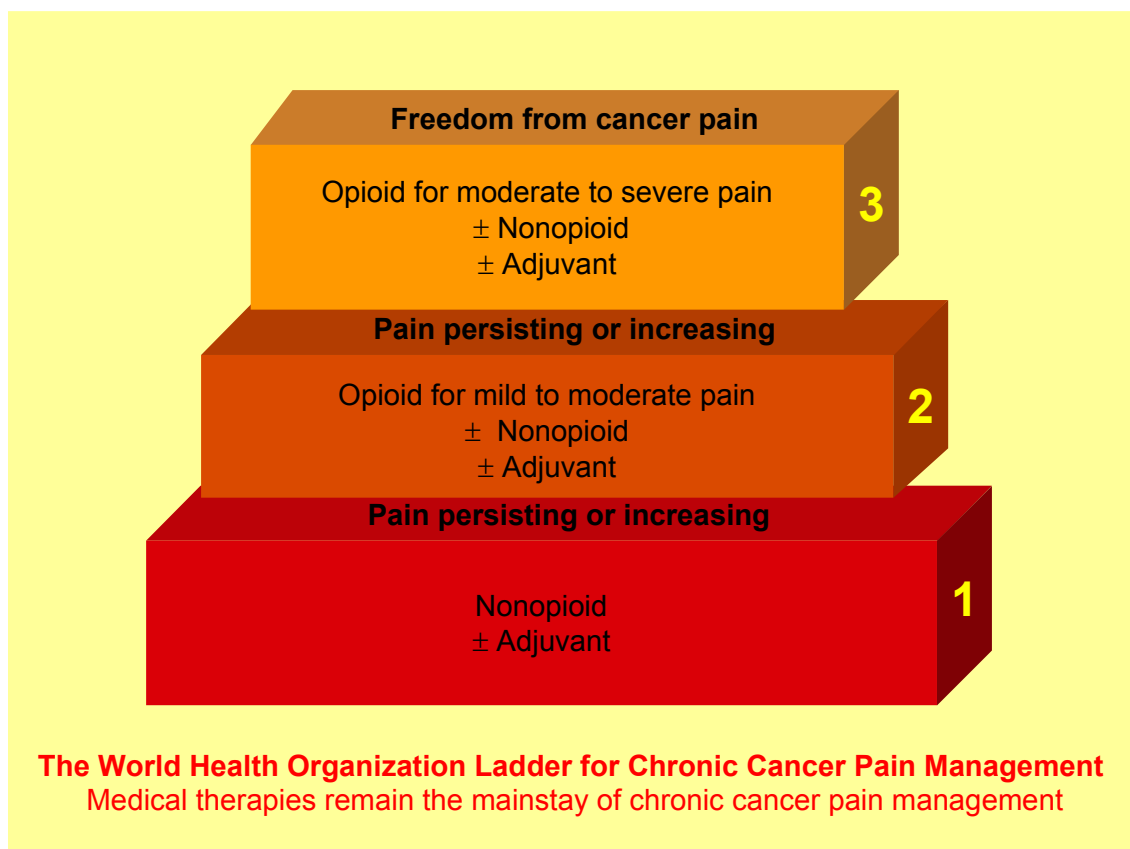
1. terapia analgesica di base per contrastare il dolore continuativo
2. farmaco alternativo o rescue dose (dose di salvataggio) del farmaco di base per possibili episodi di dolore episodico intenso (DEI)
3. pretrattare/considerare nelle modalità prescrittive il verificarsi di dolore acuto incidente (DAI), educando il paziente e gli operatori al suo riconoscimento

Le scelte terapeutiche devono tener conto delle condizioni cliniche, funzionali e cognitive del soggetto, che possono rendere meno certa e prevedibile la risposta al trattamento, così come dei potenziali effetti collaterali ²⁴.

La terapia deve essere iniziata con la più bassa dose efficace, nel rispetto della farmacocinetica e della farmacodinamica del farmaco somministrato, dell'età e delle possibili multiple patologie. Il dosaggio andrà aumentato se necessario in relazione ai risultati clinici ottenuti. I rischi relativi all'uso di farmaci analgesici vanno contenuti educando l'ammalato e i familiari circa la loro specificità e modalità di somministrazione e informando sui possibili effetti collaterali ed eventi avversi ²².

Diverse società scientifiche da oltre 20 anni, a partire dalle milari Linee Guida dell'OMS ²⁵ hanno prodotto documenti sul dolore basati sulle revisioni delle migliori evidenze disponibili in letteratura. La maggior parte di tali documenti tratta in modo specifico il dolore oncologico affermando che esso è controllabile in circa il 90% dei casi grazie all'approccio farmacologico a tre gradini dell'OMS ²⁵, che per dolore di intensità moderata e severa prevede l'impiego di analgesici oppioidi (Fig. 1).

Figura 1. WHO Ladder for chronic cancer pain management (2006) ²⁵



Numerosi studi sono stati condotti per validare tale approccio metodologico: sono stati osservati oltre 8.000 pazienti in diversi Paesi del mondo e in ambienti clinici differenziati (ospedale e domicilio). Le varie casistiche riportano un efficace controllo del dolore, variabile dal 71 % al 100% dei malati trattati ¹⁵. Tra gli studi eseguiti per validare l'approccio dell'OMS, uno in particolare ²⁶, condotto su 1.229 malati seguiti per 2 anni, ha evidenziato che il passaggio dal 1° al 2° gradino è dovuto in circa la metà dei casi ad effetti collaterali e nell'altra metà all'inefficacia analgesica, mentre il passaggio dal 2° al 3° gradino è soprattutto dovuto all'inefficacia analgesica. Negli ultimi anni si sta sempre più affermando l'impiego degli analgesici oppioidi anche per il controllo del dolore cronico non oncologico; vi sono studi randomizzati e controllati che dimostrano l'efficacia analgesica e la tollerabilità, anche in terapia cronica, degli oppioidi. Recentemente si sono rese disponibili anche diverse linee guida e raccomandazioni cliniche ^{22, 27, 28} sull'uso degli oppioidi nel dolore cronico non oncologico, alcune delle quali rivolte al malato anziano ^{8, 29}. L'OMS fornisce specifiche

indicazioni per la scelta della terapia antidolorifica di base, che non va somministrata al bisogno ma a orari fissi, e individua tre gradini basati sull'intensità del dolore da cui deriva l'indicazione alla scelta della terapia analgesica più appropriata ^{30, 31}.

- dolore lieve (NRS = 1-4): è indicato il trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- dolore moderato (NRS = 5-6): è indicato il trattamento con oppioidi minori ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- dolore severo (NRS = 7-10): è indicato il trattamento con oppioidi maggiori ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti ²⁵.

Ad oggi, in carenza di studi che dimostrino nuovi e alternativi approcci, la scala a tre gradini dell'OMS è ancora da considerarsi il caposaldo della strategia farmacologica per un' appropriata gestione del dolore.

Vi è un sempre più largo consenso circa l'uso flessibile della scala OMS e sull'indicazione a procedere rapidamente al gradino successivo, in caso di inefficacia terapeutica. Una corretta scelta terapeutica deve basarsi sull'intensità del dolore, sulla sua tipologia e sulle caratteristiche soggettive del malato. L'approccio a tre gradini, secondo l'OMS, andrebbe inserito in una strategia complessiva che comprenda anche terapie non farmacologiche (anestesiologiche, oncologiche, radioterapiche, fisiatriche, psico-sociali e spirituali) ²⁵.

Paracetamolo. Deve essere considerato il farmaco di prima scelta per il dolore cronico, in particolare osteoarticolare, a causa del suo favorevole profilo di efficacia/tollerabilità ^{8, 29}. Il dosaggio dovrebbe non superare i 3 grammi nelle 24 ore e la somministrazione dovrebbe rispettare le controindicazioni assolute e relative, presenti in scheda tecnica.

FANS e acido acetilsalicilico. Possiedono proprietà antiflogistiche, antipiretiche e analgesiche e costituiscono il fondamento del trattamento delle condizioni infiammatorie croniche. Le differenze di attività tra le molecole sono modeste e dipendono in larga misura dalla risposta individuale; differiscono tra loro nell'incidenza e nel tipo di effetti collaterali ^{8,29}. La dose analgesica di FANS è inferiore alla dose antinfiammatoria per cui, aumentando il dosaggio, aumenta il rischio di eventi avversi a carico dell'apparato gastrointestinale, cardiovascolare e renale ¹⁶.

In considerazione del profilo di tossicità di tale classe di farmaci esiste un generale consenso circa il fatto che il loro utilizzo vada limitato ad episodi saltuari. Si pone l'attenzione al fatto che nei malati anziani, fragili o affetti da pluripatologia, l'uso cronico dei FANS tradizionali non selettivi è associato a un inaccettabile rischio di sanguinamento gastrointestinale. D'altra parte i COX-2 inibitori selettivi, secondo quanto mostrato da diversi studi, si associano a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari ³².

Analgesici oppioidi. L'uso degli analgesici oppioidi per il dolore cronico non oncologico negli ultimi 10 anni si è diffuso a livello mondiale sempre più consistentemente ^{8, 22, 27, 28, 29}. Studi randomizzati e controllati dimostrano l'efficacia analgesica e la tollerabilità degli oppioidi anche in terapia cronica, in particolare nei dolori artrosici gravi di origine muscoloscheletrica ^{33, 34, 35} e in alcuni tipi di dolore neuropatico legati a patologie del sistema nervoso periferico ^{36, 37}. Ancora non definitive però sono in particolare le conoscenze circa gli effetti collaterali e la tossicità a lungo termine degli oppioidi nei soggetti con malattie croniche degenerative a lunga sopravvivenza (in particolare riguardo agli effetti sedativi, sulle funzioni cognitive e sul sistema immunitario) ⁶.

L'uso degli oppioidi è stato associato negli anni a problemi specifici, quali:

1. dipendenza psichica
2. dipendenza fisica
3. tolerance
4. iperalgesia

1. Dipendenza psichica ("dedizione" alla sostanza). Non è un effetto delle proprietà farmacologiche degli oppioidi ma si tratta di una sindrome psicologica e comportamentale caratterizzata da un fenomeno di dipendenza da farmaco e da comportamenti aberranti, che spingono il soggetto a un'assunzione compulsiva del farmaco stesso ⁶.

2. Dipendenza fisica (sintomi e segni clinici da astinenza). E' un'inevitabile conseguenza della continua esposizione agli oppioidi. Si può evitare attuando una riduzione scalare del dosaggio del 50% per 2-3 giorni fino a sospensione definitiva ^{6, 38}.

3. Tolleranza. Necessità di quantità maggiori di farmaco per ottenere lo stesso effetto analgesico malgrado livelli costanti di dolore percepito. È considerata come segno di adattamento negativo o di desensibilizzazione del sistema. Si tratta di un fenomeno che si instaura per tutti gli effetti centrali degli oppioidi, perseguiti o collaterali (analgesia, sedazione, nausea). Sfruttando questo fenomeno attraverso la “titolazione lenta”, si possono contenere quelli che sono considerati effetti collaterali. È un fenomeno lento a svilupparsi a fronte di una malattia stabile, secondo quanto suggerito da diversi studi longitudinali. Nella maggior parte dei casi, la necessità di incrementare la dose è la conseguenza della progressione della malattia ⁶.

4. Iperalgesia. Riduzione della soglia del dolore al di sotto della linea di base; è considerata come un segno di adattamento positivo del sistema o sensibilizzazione.

Va ricordato come ogni aumentata richiesta di farmaco da parte del malato implica la necessità di una rivalutazione, alla ricerca di una causa non precedentemente nota o di una progressione, prima di diagnosticare una reale tolleranza da oppioidi ⁶.

Vista l'assenza di prove definitive in relazione a tossicità e abuso, un comportamento aberrante nei confronti dell'uso del farmaco va accuratamente soppesato in casi particolari, come ad esempio nelle persone con anamnesi positiva per dipendenze quali alcolismo, tossicofilie, gioco d'azzardo, alimentazione compulsiva.

Esiste un generale accordo nella letteratura internazionale ^{22, 24, 27, 28} sul ruolo terapeutico dei farmaci oppiacei anche nel trattamento del malato anziano, sintetizzati in principi di base considerati imprescindibili nel corretto approccio al paziente geriatrico:

- tutti i pazienti con dolore moderato-severo determinante un impatto negativo sul grado di autonomia o sulla qualità di vita, devono essere valutati per una terapia con oppioidi;
- i pazienti trattati con oppioidi devono essere periodicamente e attentamente monitorati per i potenziali effetti collaterali, l'efficacia della terapia e la corretta compliance alla cura;
- in caso di trattamento cronico con oppioidi a lunga durata di azione, il dolore incidente andrebbe tempestivamente identificato, prevenuto e trattato con oppioidi ad azione rapida ^{8, 29}.

Gestione degli effetti collaterali. Il monitoraggio degli effetti collaterali da oppioidi dovrebbe essere concentrato sugli aspetti neurologico e cognitivo-comportamentale

oltre che sui possibili eventi avversi coinvolgenti l'apparato gastrointestinale. Gli eventi più comuni e largamente descritti sono rappresentati da stipsi, nausea, vomito, tensione addominale, meteorismo, atassia, vertigini, sedazione, difficoltà di concentrazione, ritenzione urinaria ^{6, 38}. Effetti collaterali seri come mioclonie, delirium, ipossia, depressione respiratoria sono rari se la titolazione è condotta correttamente e con gradualità. La stipsi, effetto collaterale più frequente, a differenza di altri effetti collaterali non va incontro a tolleranza ⁶. Secondo quanto definito dalle raccomandazioni cliniche del Gruppo Europeo sulla Costipazione in Cure Palliative ³⁹, nei pazienti in trattamento con oppioidi è indicato attuare preventivamente un trattamento farmacologico con lassativi, che va progressivamente e proporzionalmente adeguato all'aumento del dosaggio dell'oppiaceo. Gli effetti collaterali centrali vanno incontro a tolleranza dopo 3-6 giorni dal termine della titolazione. La nausea può essere controllata con la metoclopramide o l'aloferidolo. L'uso dei farmaci oppioidi ha un'interazione diretta con il rilascio di molte sostanze ipofisarie tra cui la prolattina, con rischio di indurre amenorrea nella donna in età fertile. L'uso prolungato determina alterazioni del livello di testosterone con rischio di ipogonadismo, di inibizione della secrezione di ormone luteotropo (LH), follicolostimolante (FSH) e tireotropina (TSH) ³⁸.

Neurotossicità'. In questi ultimi anni si è fatta sempre più evidente e meglio caratterizzata l'importanza della potenziale neurotossicità da oppiacei tanto da farne una sindrome a sè stante (opioid induced neurotoxicity: OIN) ⁴⁰. I dati esistenti in letteratura non permettono di affermare con certezza che la OIN sia dovuta alla terapia con oppiacei nei pazienti con dolore cronico o, piuttosto, sia espressione della malattia di base di per sé, o di altri fattori concomitanti, specie per quanto riguarda la comparsa di sintomi quali delirio, allucinazioni e turbe cognitive. Il loro riscontro in un paziente trattato a lungo termine con dosi elevate di oppiacei o con particolari tipologie di oppiacei (buprenorfina, pentazocina) deve, però, far prendere in attenta considerazione la possibilità di una neurotossicità e la necessità quindi di mettere in atto misure di trattamento appropriate quali la riduzione della dose o la sospensione dell'oppiaceo o la sua sostituzione con un altro (rotazione). Meno controverso è il rapporto causale tra somministrazione di oppiacei e mioclonie, iperalgesia e allodinia, effetti indesiderati che risultano per altro meno frequenti rispetto agli altri segni di neurotossicità ⁴⁰.

Il mioclono è uno spasmo di certi gruppi muscolari, estremamente doloroso, che talora può progredire verso un quadro di convulsioni tonico-cloniche. E' un fenomeno chiaramente dose-dipendente e durante il trattamento con morfina o altri oppiacei ad alto dosaggio forse dovuto all'accumulo di metaboliti (M-3-G e M-6-G) che possono stimolare recettori non oppioidi presenti nel SNC e rendersi così responsabili delle mioclonie ⁴¹.

L'iperalgesia è anch'essa una possibile manifestazione di neurotossicità da oppiacei. Si manifesta come amplificazione improvvisa e non spiegata della sindrome dolorosa che si sta trattando o come comparsa di una esagerata sensibilità ad uno stimolo esterno doloroso di modesta entità. Nel primo caso è facile che il medico possa cadere nell'errore di considerare l'accentuazione del dolore di base come necessità di aumentare la dose di farmaco provocando una ulteriore paradossale accentuazione del dolore. L'allodinia (esagerata risposta dolorosa ad uno stimolo innocuo) è invece fenomeno descritto con molti oppiacei, ma mal documentato nella pratica clinica ^{40, 42}. Il trattamento dei vari sintomi di OIN è tutt'altro che semplice. Una volta riconosciuta come tale, avendo cioè escluse e/o trattate altre possibili cause che mimano una OIN, la terapia si basa sulla riduzione della dose dell'oppiaceo e/o sulla variazione del principio attivo dell'oppiaceo (rotazione). L'impiego del clonazepam o di altri anticonvulsivanti o di antipsicotici (aloperidolo) viene proposto sulla base di evidenze aneddotiche ⁴⁰.

La riduzione della dose. La gran parte degli effetti indesiderati degli oppiacei è dose-dipendente e la riduzione della dose comporta generalmente una risoluzione, o perlomeno una attenuazione consistente dei sintomi. Se il paziente ha un dolore ben controllato da quella dose che causa uno o più effetti indesiderati, il primo tentativo da fare è quello di ridurre gradualmente il dosaggio, in quanto spesso così facendo si riesce a mantenere una analgesia soddisfacente. Ove ciò non fosse, il passo successivo consiste nell'aggiungere al trattamento con oppiacei altre strategie terapeutiche antalgiche che possono esercitare un effetto additivo o sinergico ²⁵. Dette opzioni ulteriori consistono:

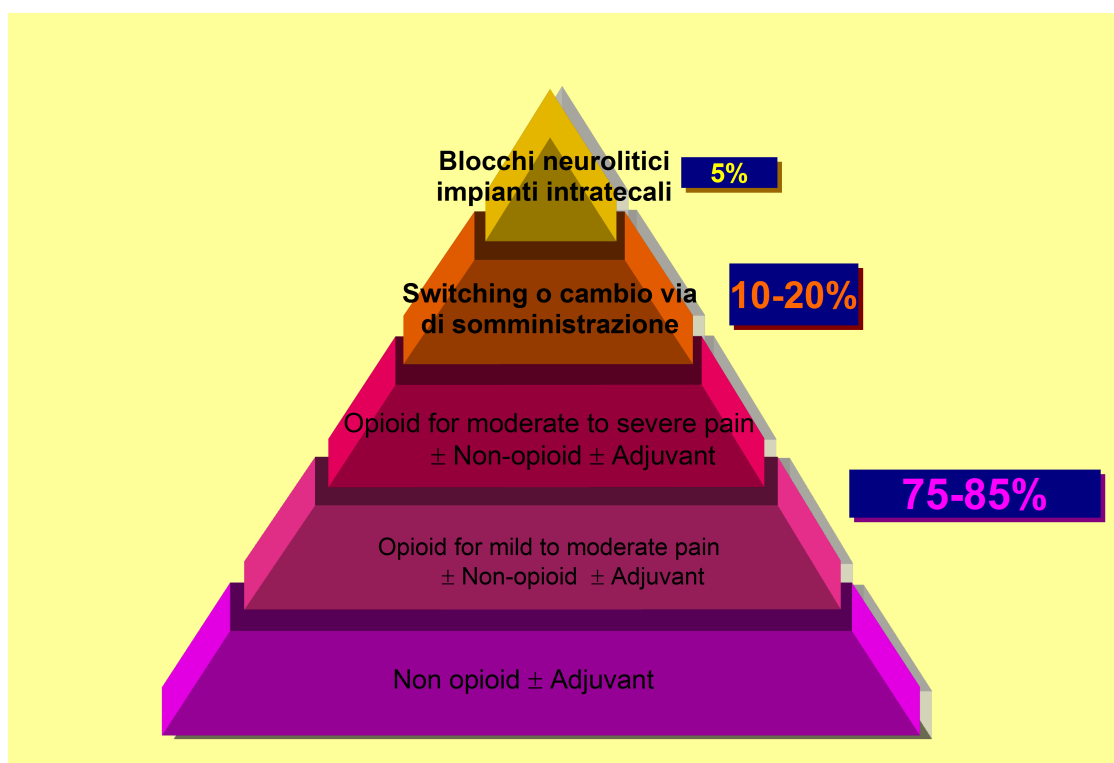
1. nella aggiunta di analgesici di altre classi (FANS, paracetamolo). L'impiego dei FANS è sicuramente una opzione ragionevole in talune circostanze, ma va fatto prestando attenzione ai possibili effetti indesiderati (es. insufficienza renale funzionale, danno gastrointestinale);
2. nell'impiego dei cosiddetti farmaci analgesici adiuvanti (antidepressivi, anticomiziali,

sedativi, anestetici locali, bifosfonati, corticosteroidi, clonidina);

3. nell'impiego di tecniche anestesiológicas e neurochirurgiche oppure nell'impiego degli oppiacei per via intraspinale, riducendo così la necessità di somministrazione di oppiacei per via sistemica con conseguente controllo degli effetti indesiderati e del dolore.

Alcune delle opzioni ricordate vanno valutate con molta cura dal momento che richiedono esperienza specifica e non sono supportate da dati convincenti di efficacia e tollerabilità. La scelta dell'approccio ottimale non è perciò facilmente identificabile (Fig.2).

Fig 2. WHO Ladder (rev. 2010) ⁴²



Rotazione degli oppiacei. Vi è unanime consenso sul fatto che la morfina orale rappresenti l'oppiaceo di scelta nel trattamento del dolore cronico, da moderato a grave, in ragione della sua efficacia, tollerabilità, semplicità di somministrazione e basso costo. Ciononostante, nella pratica clinica il medico può trovarsi di fronte a situazioni nelle quali l'uso orale della morfina può risultare non ottimale in termini di scarsa efficacia o soprattutto comparsa di effetti indesiderati gravi e persistenti quali quelli configuranti la

OIN e per i quali le varie strategie di intervento (trattamento sintomatico, riduzione di dose, utilizzo di coadiuvanti) sono fallite. In queste situazioni, si prospetta la possibilità che un cambio dell'oppiaceo impiegato possa costituire una soluzione al problema ⁴³. Tale ipotesi si basa su due presupposti: il riscontro nella pratica clinica di una certa variabilità interindividuale nella efficacia e tollerabilità riscontrata con i vari oppiacei disponibili (morfina, ossicodone, fentanyl); la constatazione fatta in studi preclinici che gli oppiacei possono agire su recettori diversi e che il profilo recettoriale individuale può così influenzare sia l'efficacia che la tollerabilità del farmaco in questione ⁴⁰. Sulla base di tali presupposti si può proporre, ove ricorrano le situazioni sopra menzionate, la sostituzione di un oppiaceo con un altro nella speranza di ottenere un migliore rapporto efficacia/tollerabilità. Questo approccio al problema della tossicità richiede, però, una conoscenza approfondita delle caratteristiche dei vari oppiacei disponibili e l'acquisizione di una familiarità nell'impiego delle [linee guida](#), che forniscono informazioni sulle dosi equianalgesiche dei vari farmaci oppiacei ^{42, 43} (Fig.3).

Fig 3. Tabella di efficacia equianalgesica comuni farmaci oppioidi ⁴

FARMACO	MORFINA ORALE (mg)	MORFINA sc, ev (mg)	Ossicodone ORALE (mg)	Idromorfone ORALE (mg)	Fentanyl TTS (µg/hr)	Buprenorfina TTS (µg/hr)	Buprenorfina s.l. (mg)	Buprenorfina sc, ev (mg)	TRAMADOLO ORALE, SR (mg)
Quantità	20		10						
	30	10					0,4	0,3	200
	40		20	8					
	60	20	30		25	35	0,8	0,6	400
	80		40	16					
	90	30				52,5	1,2	0,9	
	120	40	60	24	50	70	1,6	1,2	
	150	50				87,5	2,0	1,5	
	160		80	32					
	180	60	90		75	105	2,4	1,8	
	210	70	100	40		122,5	2,8	2,1	
	240	80	120	48	100	140	3,2	2,4	
	270	90							
	300	100	150		125				
	320		160	64					
	330	110							
	360	120	180						

Ciò risulta indispensabile nel momento in cui si cambi l'oppiaceo in uso con un altro. La procedura di sostituzione normalmente prevede la somministrazione del nuovo oppiaceo in dose ridotta (del 25% - 50%) rispetto a quella equianalgescica indicata nelle tabelle di conversione. Questo per vari motivi: vi può essere una incompleta tolleranza crociata tra i due farmaci, con conseguente rischio di ulteriore tossicità; esiste una variabilità interindividuale nella potenza relativa dei due farmaci e le dosi indicate nelle tavole di conversione sono perciò solo indicative, suggerendo l'opportunità di un incremento globale della dose del nuovo farmaco. Il paziente deve essere attentamente monitorato sia per l'efficacia analgesica che per la tollerabilità per porre in essere gli aggiustamenti posologici necessari. Va però, sottolineato come la dimostrazione della efficacia della rotazione o sostituzione dei vari oppiacei si basi soltanto su studi non controllati e su casistiche aneddotiche ⁴³. Non solo, il risultato della rotazione è spesso imprevedibile e talora dannoso, richiedendo un nuovo cambiamento dell'oppiaceo utilizzato. Detto approccio va perciò in genere riservato allo specialista palliativista oppure a medico esperto in terapia antalgica.

Cambiamento della via di somministrazione. Come già accennato precedentemente, esistono dati non controllati, ma apparentemente abbastanza attendibili, che alcuni degli effetti indesiderati possano essere tenuti sotto controllo dal cambiamento della via di somministrazione da quella orale a quella parenterale (sottocutanea o infusionale). Questo è stato più frequentemente riportato per l'emesi, i sintomi da depressione del SNC e la stipsi ²².

In sintesi. L'efficacia degli oppiacei nel trattamento del dolore cronico non oncologico è ampiamente convalidata, e non vi sono giustificazioni allo scarso ricorso a questo strumento terapeutico. Gli effetti indesiderati degli oppiacei sono numerosi, ma raramente gravi. La potenziale induzione di una farmacodipendenza è di fatto controllabile con accurata anamnesi e monitoraggio clinico. Non solo, ma la letteratura scientifica bene documenta come si possa spesso porre rimedio agli effetti indesiderati senza dovere interrompere un trattamento efficace e molto spesso insostituibile ²².

La strategia terapeutica adatta per ottimizzare l'efficacia di un oppioide riducendone al minimo la tossicità è stata rivista da un gruppo di studio del Research Network della European Association for Palliative Care ^{6, 44}. Le strategie possibili includono la riduzione della dose dell'oppioide, il trattamento sintomatico dell'effetto collaterale

indesiderato, il cambiamento del tipo di oppioide (cosiddetta “rotazione degli oppioidi”) o il cambiamento della via di somministrazione. Va comunque ricordato che allo stato attuale delle conoscenze non esistono evidenze incontrovertibili a favore di nessuna delle suddette opzioni ⁴⁴.

Trattamenti adiuvanti. Nel malato con dolore cronico refrattario può essere valutato l'utilizzo dei farmaci analgesici in associazione a terapie adiuvanti con farmaci appartenenti alle classi terapeutiche degli antiepilettici, antidepressivi, neurolettici, corticosteroidi, benzodiazepine e miorilassanti ad azione centrale ⁸.

I farmaci adiuvanti, particolarmente nell’anziano, andrebbero iniziati al minimo dosaggio utile per raggiungere l’effetto terapeutico e titolati in seguito, valutando efficacia ed effetti collaterali. Deve essere ricordato che molti di questi farmaci raggiungono la loro massima efficacia dopo un tempo variabile anche piuttosto lungo ⁸. Ogni farmaco deve essere valutato in modo completo prima di essere sospeso o sostituito per mancata efficacia.

Tecniche invasive. Nelle sindromi dolorose croniche non rispondenti alle terapie farmacologiche si può fare ricorso a tecniche invasive ⁴⁵ quali:

- blocco nervoso periferico che consiste nella somministrazione di anestetici direttamente a contatto con le fibre nervose e muscolari; allo stato attuale non esistono linee guida che indirizzino la scelta della tipologia di pazienti su cui sia indicato utilizzare questa tecnica in setting diverso dall’acuto
- posizionamento di catetere peridurale
- neurolisi, di cui la più conosciuta è la neurolisi del ganglio di Gasser; recentemente anche in uso la neurolisi endoscopica e epidurolisi per dolore di origine compressivo a livello midollare per cui siano fallite le altre opzioni chirurgiche a causa di aderenze
- SCS: ovvero stimolazione del midollo spinale. Questa è realizzata per mezzo di uno o più elettrodi posizionati per via percutanea, a ridosso del midollo spinale, a varie altezze, a seconda della sede dove è necessario ottenere una stimolazione. L’accesso avviene attraverso un ago di Tuohy, con una metodica simile a quella dell’infiltrazione peridurale. Varie sono le ipotesi sul meccanismo di

funzionamento della neurostimolazione, dalla modulazione di prostaglandine alla produzione di neuropeptidi; di fatto la neurostimolazione produce un importante blocco simpatico nell'area di pertinenza, cui consegue una vasodilatazione distrettuale che da ragione della sensazione di calore riferita dal paziente. In virtù di tali effetti la neurostimolazione trova principale applicazione nel dolore ischemico periferico e nel dolore neuropatico periferico sia su base traumatica, tossica, infettiva o metabolica (diabetica per esempio).

Le tecniche neurolesive e di neuromodulazione sono da impiegare solo dopo avere utilizzato al meglio le terapie farmacologiche attraverso le vie più semplici di somministrazione e le tecniche invasive a minore aggressività.

Allo stato attuale trovano applicazione principalmente nelle seguenti condizioni cliniche: ernia discale operata laddove permane dolore (FBSS), radicolopatie, dolori post-traumatici della colonna vertebrale, lombalgia refrattaria, sindrome da arto fantasma, arteriopatia obliterante periferica.

Approcci complementari e alternativi di tipo non farmacologico. Numerosi interventi non farmacologici si sono dimostrati efficaci - da soli o in associazione - nel trattamento del dolore cronico, soprattutto dell'anziano ²², e dovrebbero far parte dell'approccio multidisciplinare alla terapia del dolore. In genere affiancano la terapia farmacologica e ne potenziano gli effetti; talvolta consentono di ridurre la posologia dei farmaci o la frequenza di assunzione; alleviano lo stress che accompagna il dolore stesso e aiutano il soggetto a recuperare la capacità di controllo nella vita di relazione. Si tratta di interventi di natura fisica (esercizio, elettrostimolazione TENS) o comportamentale che per lo più richiedono la consapevole e attiva partecipazione del malato al programma terapeutico ^{9, 46}. Nello specifico dell'intervento psicologico-clinico, numerosi studi evidenziano che per alleviare il dolore è necessario ridurre la tensione muscolare, distogliere l'attenzione e intervenire sulla depressione: tra gli interventi psicologico-comportamentali maggiormente efficaci nella cura del dolore si menzionano:

- interventi di sostegno esistenziale
- terapia cognitivo-comportamentale (CBT)
- bio-feedback

- ipnosi
- immaginazione-visualizzazione
- tecniche di rilassamento

Il coinvolgimento attivo del soggetto aiuta a rafforzare l'autostima, il senso di fiducia nei trattamenti e il controllo sul dolore ⁴⁷.

1.1.2. Elettrostimolazione come terapia adiuvante: la T.E.N.S.

Tra le tecniche di elettrostimolazione utilizzate a scopo antalgico, la T.E.N.S. (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) rappresenta l'unica metodica citata tra le terapie adiuvanti nelle linee guida sul dolore cronico non oncologico in quanto oggetto di specifici trial clinici pubblicati nel corso degli ultimi 20 anni ⁴⁸.

La T.E.N.S. è ampiamente utilizzata in tutto il mondo per gestire condizioni dolorose in quanto poco costosa, non invasiva, potenzialmente gestibile autonomamente dal paziente, esente da rischi di tossicità-overdose (sostanzialmente sicura). Essa infatti può essere usata in associazione a qualunque trattamento o terapia senza potenziali interazioni, in diversi Paesi non necessita di prescrizione medica e viene amministrata da operatori sanitari con varia qualifica (prevalentemente terapisti della riabilitazione) ⁴⁸.

La T.E.N.S. consiste nell'applicazione di stimolazione elettrica caratterizzata da varie possibili combinazioni di frequenza, intensità e durata determinanti il segnale; varia anche il tempo complessivo di stimolazione. Tali parametri vengono scelti e impostati dall'operatore in base al setting di cura, con risultati incoraggianti sotto il profilo analgesico in gruppi di pazienti affetti da dolore moderato associato a varie patologie.

La stimolazione T.E.N.S.

La stimolazione elettrica transcutanea è una stimolazione antalgica che viene effettuata con impulsi che raggiungono il sistema nervoso periferico attraverso elettrodi posizionati sulla zona da trattare. Essa consiste nell'applicazione di corrente elettrica prodotta da un dispositivo, al fine di stimolare i nervi per scopi terapeutici ⁴⁹. T.E.N.S., per definizione, copre l'intera gamma di correnti transcutanee utilizzate per l'eccitazione

nervosa, anche se il termine viene spesso usato con un intento più restrittivo, vale a dire per descrivere il tipo di impulsi prodotti da stimolatori portatili utilizzati per il trattamento del dolore. L'unità è solitamente collegata alla cute utilizzando due o più elettrodi. Una tipica unità a batteria è in grado di modulare i parametri tipici dell'impulso, quali:

- ▲ ampiezza
- ▲ frequenza
- ▲ intensità

La TENS viene applicata ad alta frequenza (> 50 Hz = HF-TENS), oppure a bassa frequenza (<10 Hz = LF-TENS) in un range che può variare da 8 a 200 Hz, in relazione alla tipologia di trattamento desiderato. Viene effettuata tipicamente con impulsi bifasici e simmetrici (onda quadra).

Questo tipo di stimolazione antalgica ⁴⁹ utilizza due diversi meccanismi:

a. LF- TENS

Utilizzando frequenze molto basse di stimolazione, si attiva il sistema endorfinico, scatenando la produzione endogena di beta-endorfine e di encefaline. Questo tipo di stimolazione, che ha un'insorgenza lenta, produce un effetto antidolorifico generale.

b. HF-TENS

Utilizzando frequenze più elevate, si attiva la produzione di serotonina e il blocco dei segnali dolorifici (gate control) verso i centri nervosi superiori. La serotonina e il meccanismo del "gate control" realizzano un'azione antalgica rapida ma di breve durata.

In entrambi i casi vengono utilizzate correnti bifasiche, simmetriche e compensate ⁴⁹.

Di seguito vengono descritte le due differenti modalità di applicazione precedentemente accennate.

Effetto antalgico per mezzo dell'inibizione sensitiva segmentaria

Nell'uomo si ritrovano due tipi di fibre nevose afferenti, intendendo con questo termine delle fibre che conducono le informazioni dalla periferia sino al sistema nervoso centrale. Le prime sono fibre di grosso diametro, denominate fibre A-beta, responsabili della conduzione della sensibilità tattile. Le seconde, denominate fibre A-delta, sono di

diametro minore, e conducono la sensibilità dolorifica. Una ulteriore differenziazione tra questi due tipi di fibre, è costituita dal fatto che le prime hanno una soglia di eccitazione bassa, mentre le seconde mostrano una soglia eccitatoria maggiormente elevata. Sul percorso del segnale dolorifico dalla periferia al centro si trova, a livello del midollo spinale, un interneurone inibitore, che funge da selettore del segnale stesso ⁴⁹.

La corrente TENS, stimolando le fibre A-beta di grosso diametro, va ad eccitare l'interneurone inibitorio. La sua attivazione, che impedisce ai segnali dolorifici di arrivare a livello encefalico, blocca la sensazione dolorosa ⁵⁰.

In questa modalità di stimolazione TENS gli impulsi dovranno essere di breve durata (< 1 msec) con una frequenza compresa tra 80 e 150 Hz. L'intensità deve essere confortevole e produrre solo una sensazione di formicolio (soglia della sensibilità tattile) ⁵¹.

Segnale Onda Quadra

Per operare la stimolazione è necessario applicare, attraverso gli elettrodi, una corrente capace di provocare la depolarizzazione della membrana cellulare e la successiva contrazione ⁴⁹.

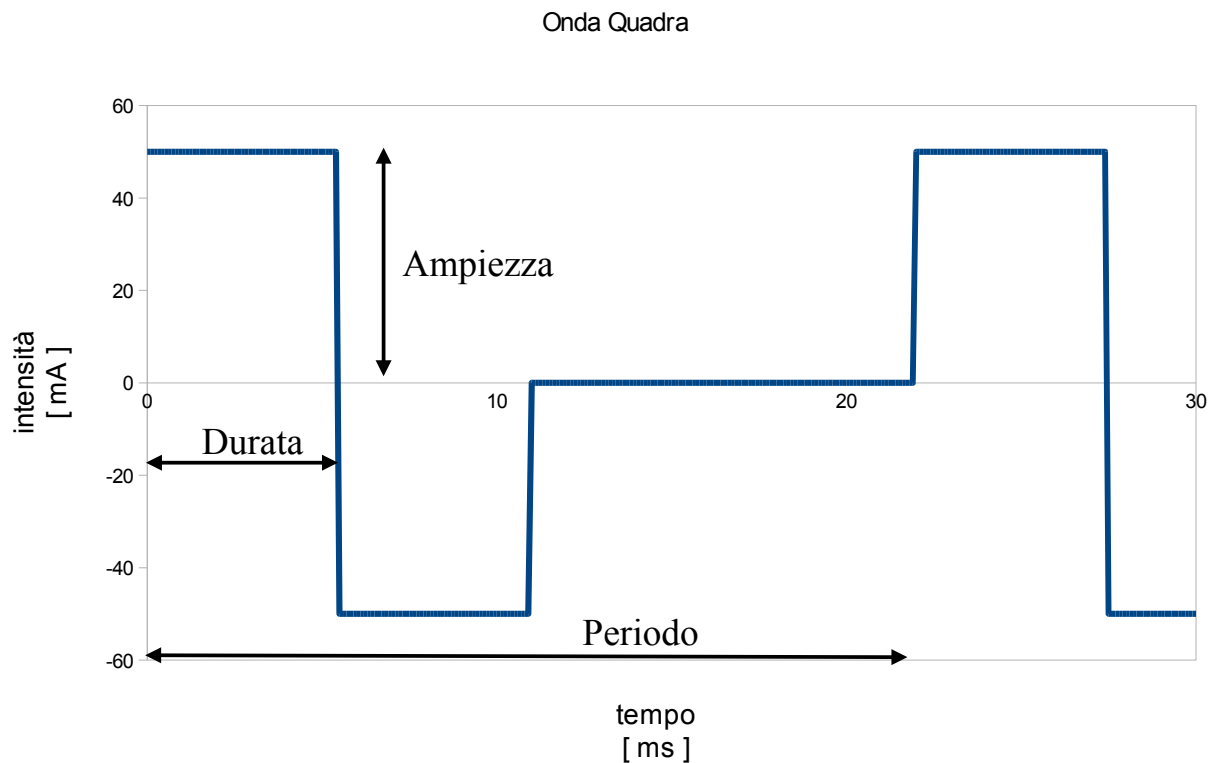
Le ricerche condotte hanno dimostrato che la stimolazione è più efficace e confortevole quando gli impulsi della corrente hanno una forma quadra e simmetrica.

La forma quadra è più vantaggiosa perché permette:

- ⤴ di far scattare il potenziale d'azione del muscolo in tempo più breve (rump-up verticale)
- ⤴ di ottimizzare l'efficacia dell'impulso grazie all'area maggiore (maggior intensità in tempo più breve) rispetto ad altre forme d'onda.

La corrente, inoltre, deve essere compensata (forma degli impulsi simmetrica) in modo da evitare effetti di polarizzazione (ionoforetici) di tipo elettrico o di tipo chimico. Questo tipo di corrente prende infatti successivamente valori positivo e negativi simmetricamente opposti che danno un valor medio pari a zero, evitando rash cutanei o parestesie ⁴⁹.

Fig 4. Segnale a onda quadra generico



Valori tipici dei parametri, nella TENS, sono:

- ✦ bassa frequenza (frequenza da 2 a 140 Hz)
- ✦ durata dell'impulso variabile tra 50 e 300 microsecondi
- ✦ intensità tra 1 mA e 50 mA.

Tali parametri (insieme alla durata e alla quantità delle sedute richieste) vengono stabiliti preventivamente, e rimangono costanti per tutto il trattamento ⁵¹.

Segnale LF-TENS

Nelle figure seguenti sono riportati gli andamenti di una corrente che ha le seguenti caratteristiche:

- ✦ Frequenza: 8 Hz (e quindi periodo pari a 125 ms)
- ✦ Durata dell'impulso: 1 ms
- ✦ Intensità: 50 mA

Figura 5. Visualizzazione segnale LF-TENS : durata 100 ms

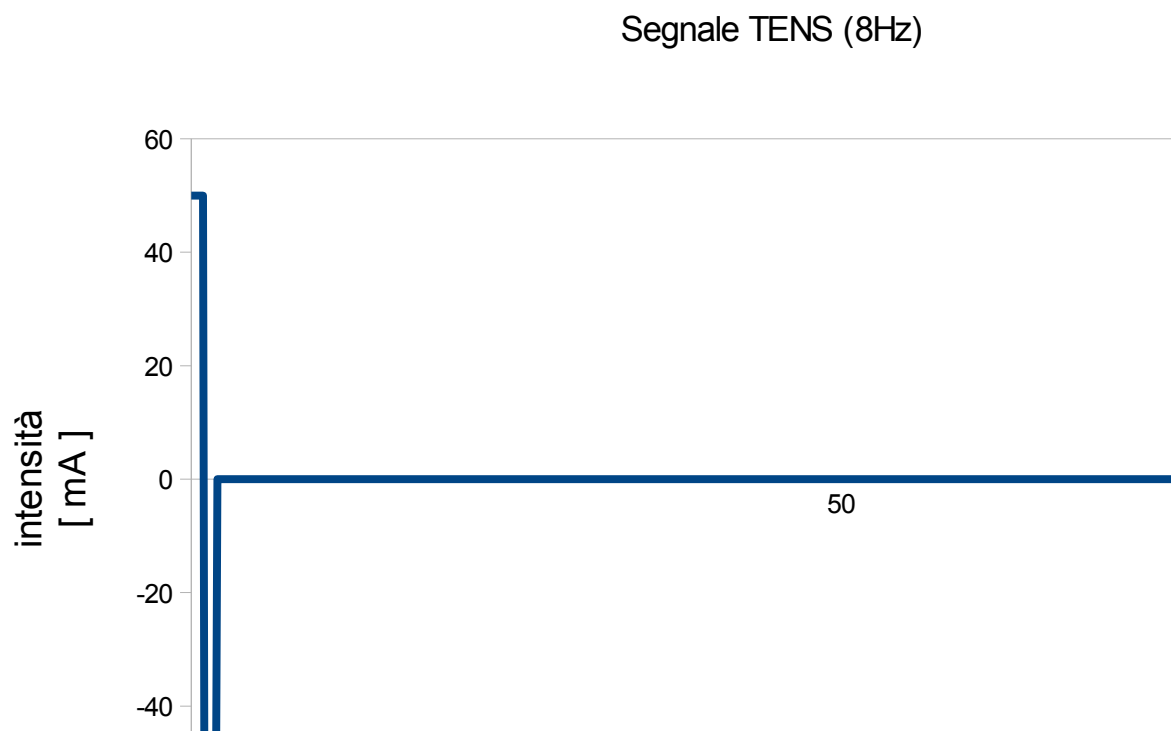
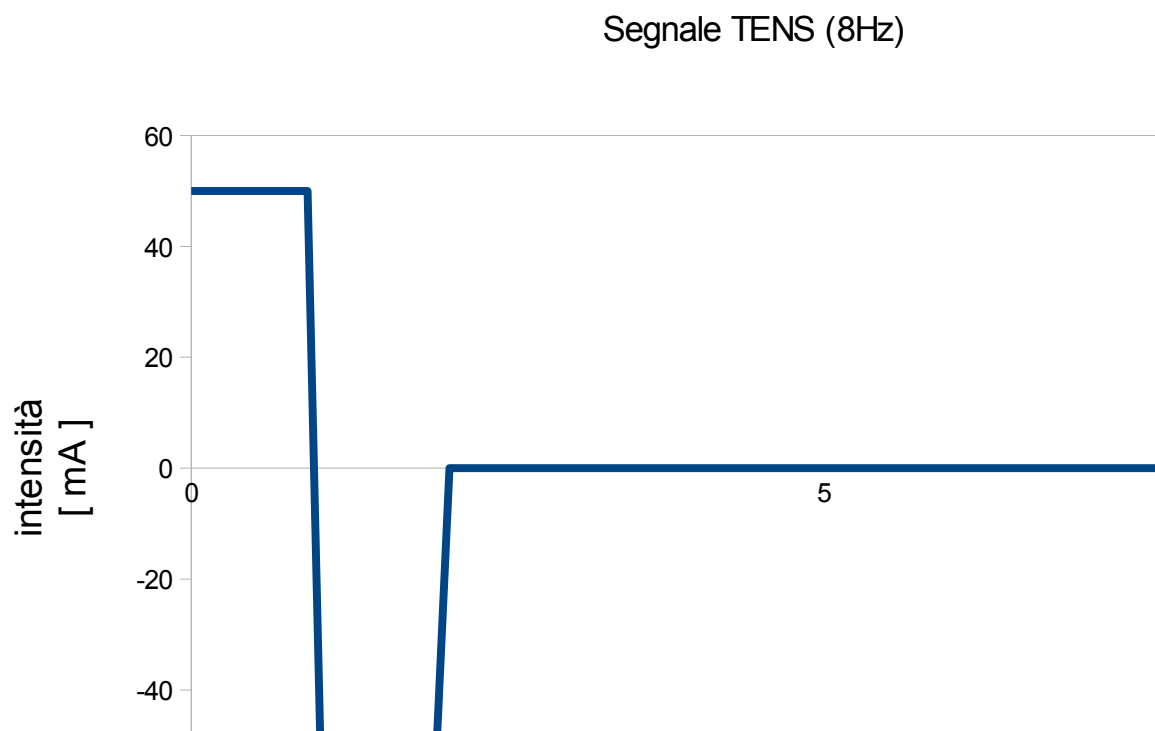


Figura 6. Visualizzazione segnale LF-TENS: durata di 10 ms



E' possibile osservare che si tratta di un'onda quadra di ampiezza fissa, bifasica, simmetrica, con durata dell'impulso estremamente breve rispetto al periodo del segnale.

Segnale HF-TENS

Nelle figure seguenti sono riportati gli andamenti di una corrente che ha le seguenti caratteristiche:

- ⤴ Frequenza: 100 Hz (e quindi durata del periodo pari a 10 ms)
- ⤴ Durata dell'impulso: 1 ms
- ⤴ Intensità: 50 mA

Si osservi che, rispetto al caso precedente, si tratta di un segnale analogo, ma con frequenza più elevata (più di 10 volte maggiore).

Nel primo grafico si riporta la durata di 100 ms di segnale.

Fig.7. Visualizzazione segnale HF-TENS: durata 100 ms

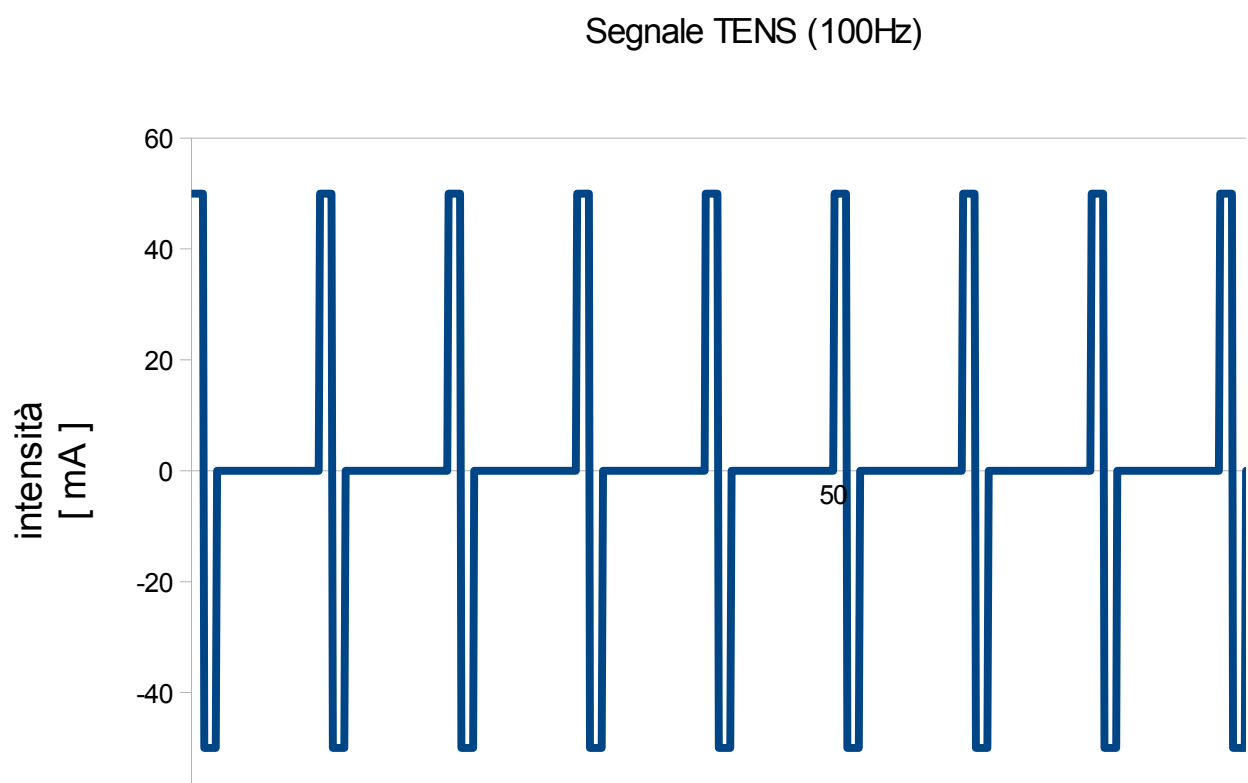
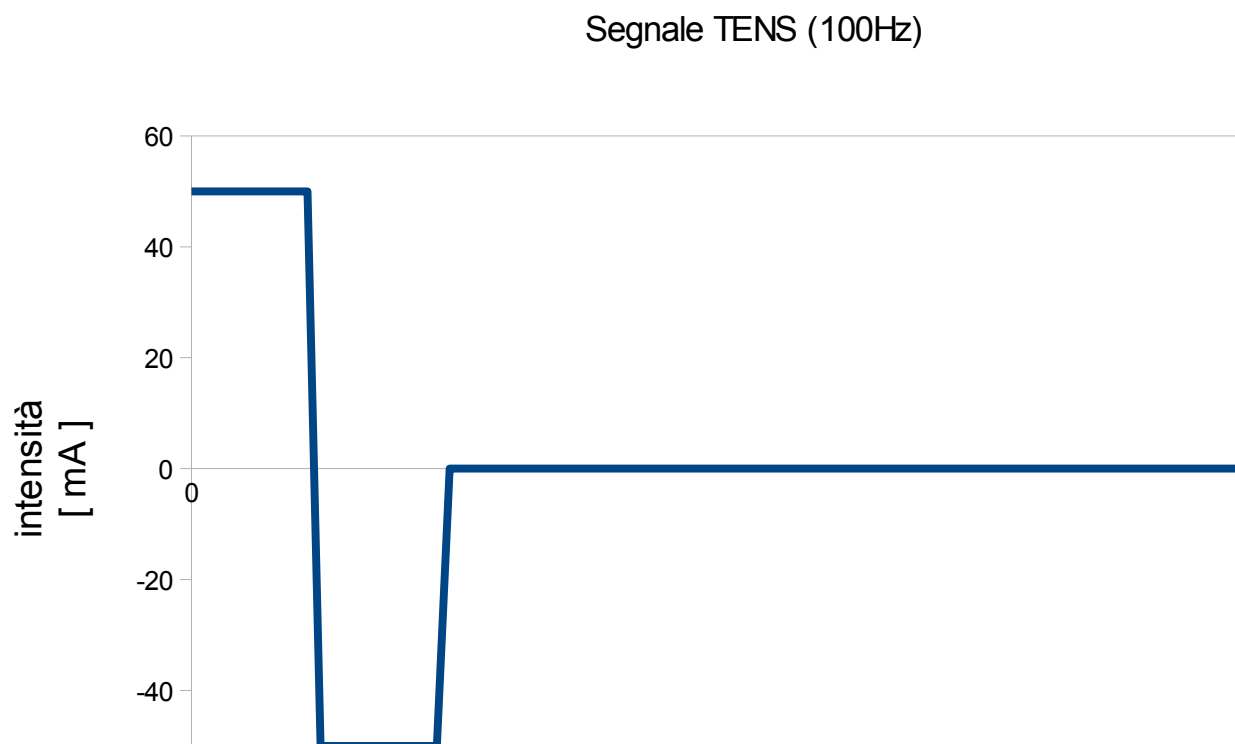


Fig. 8. Visualizzazione segnale HF-TENS: durata 10 ms



Anche in questo caso, quindi, è possibile osservare che si tratta di un'onda quadra di ampiezza fissa, bifasica, simmetrica. Il periodo del segnale, in questo caso, è ancora più breve che in precedenza.

Le basi cliniche e i possibili sviluppi del trattamento con elettrostimolazione sono state elaborate nel primo lavoro sperimentale pubblicato, risalente agli anni Sessanta del secolo scorso ^{50, 52} nei quali viene suggerita la teoria del “gate control” basata sull’osservazione che l’applicazione di stimoli fisici periferici (sfregamento, vibrazione, caldo/freddo) o di stimolazione elettrica direttamente sulla sede del dolore (T.E.N.S.) è in grado di ridurre la percezione centrale del dolore stesso. Tale meccanismo si attuerebbe a livello delle corna dorsali del midollo spinale mediante interferenza nei processi di chiusura/apertura del cancello (“gateway”) che governa la trasmissione del messaggio doloroso dalla periferia al centro e viceversa. Studi successivi attribuiscono alla T.E.N.S. un effetto analgesico legato all’incremento a livello centrale del rilascio di endorfine ⁴⁹, e all’induzione di vasodilatazione locale ⁵³.

Da anni il trattamento con elettrostimolazione a scopo antalgico è argomento di discussione in ambito di terapia del dolore, in quanto i potenziali benefici in termini di costi e sicurezza e l'ampio utilizzo nella pratica clinica già in atto non trovano chiari riscontri nella letteratura, che continua a produrre risultati contrastanti.

Dall'analisi degli studi pubblicati emerge un beneficio associato all'utilizzo dell'elettrostimolazione mediante T.E.N.S. solo in pazienti affetti da osteoartrite di ginocchio ⁵⁴ e neuropatia periferica ⁵⁵ con buon livello di evidenza (grado IIA).

Sono stati sperimentati molti altri campi di applicazione della T.E.N.S., quali il dolore acuto da emicrania, la dismenorrea primaria, il dolore anginoso, la lombalgia, il dolore muscoloscheletrico, post-operatorio e peri-procedurale ⁴⁸, il dolore cronico da cancro ⁵⁶. Tuttavia il tentativo di condurre metanalisi è risultato infruttuoso a causa dei limiti connessi principalmente alla qualità degli studi pubblicati, valutata mediamente insufficiente secondo la Oxford Quality Scale ⁵⁷. Tali limiti non hanno consentito di formulare un giudizio univoco nonostante dati apparentemente incoraggianti circa il miglioramento soggettivo e la qualità di vita espresso dai pazienti, in particolare laddove sia necessario trattamento antalgico a lungo termine ⁴⁸.

T.E.N.S. e dolore cronico non oncologico. La Cochrane Review del 2008 ⁴⁸ prende in considerazione tutti i 124 studi pubblicati sull'argomento tra il 1978 e il 2006, ritenendone analizzabili solo 25 secondo i criteri di inclusione ed esclusione stabiliti.

Sono stati considerati esclusivamente:

1. studi randomizzati
 2. studi clinici (no modelli sperimentali) su setting di dolore cronico (persistente da oltre 3 mesi) su pazienti adulti
 3. studi che confrontavano
 - T.E.N.S. attiva vs. T.E.N.S. inattiva (applicazione del device senza trasmissione di corrente)
 - T.E.N.S. attiva vs. nessun trattamento
 - T.E.N.S. attiva vs. altro tipo di T.E.N.S. attiva
- Es. HF-T.E.N.S. ($\nu > 50$ Hz, basso voltaggio); LF-T.E.N.S. ($\nu < 10$ Hz, alto voltaggio)

4. studi con outcomes validati per la misurazione del dolore (VAS, NRS, BPI ¹⁷); possibile il riferimento alla qualità di vita (SF-36 ⁵⁸) o al beneficio soggettivo
5. studi con dati estraibili circa condizione morbosa associata al dolore, localizzazione del dolore, numero di partecipanti, disegno dello studio, protocollo di trattamento
6. studi indipendenti (non finanziati né sponsorizzati) in assenza di conflitto di interesse

La T.E.N.S. era stata applicata in una grande varietà di setting di cura, molto distanti dal punto di vista dell'etiopatogenesi del dolore quali: artrite reumatoide, disfunzione articolare temporomandibolare, sclerosi multipla con lombalgia, osteoartrite di ginocchio, neuropatia periferica, pancreatite cronica, sindrome miofasciale.

Il gruppo trattato era mediamente esiguo (range 12-200 pz), oltre la metà degli studi sottoponeva a T.E.N.S. meno di 20 pazienti.

Nei 25 studi analizzati venivano applicati 13 tipi di trattamento T.E.N.S., diversi tra loro in termini di modulazione dei parametri del segnale, protocollo e sito di stimolazione, numero di sedute (range 1-168 per paziente), durata di ciascuna seduta (range 20-75 minuti).

Dieci studi prevedevano l'applicazione del trattamento ad opera dello sperimentatore, gli altri 15 l'auto-applicazione da parte del paziente.

Tra i trial considerati, 9 erano sovvenzionati dalla ditta produttrice il device.

Tredici dei 22 studi che comparavano T.E.N.S. attiva vs. T.E.N.S. inattiva concludevano che la T.E.N.S. attiva offriva un blando vantaggio, pur osservandosi un globale miglioramento degli outcomes (dolore/qualità di vita) in entrambi i setting attribuibile ad "effetto placebo" dovuto all'utilizzo del device inattivo: pertanto veniva suggerita un' ideale struttura a 3 bracci, comprendente anche un setting "nessun trattamento".

L'unico studio che paragonava HF-T.E.N.S. e LF-T.E.N.S. descriveva un vantaggio in termini di controllo del dolore nel setting LF-T.E.N.S., che non raggiungeva comunque la rilevanza statistica.

In tutti questi studi il beneficio risultava immediato, e scarsamente durevole nel tempo (consensuale all'applicazione del trattamento, e perdurante non oltre 7 gg dal termine della stimolazione).

Tutti gli altri lavori non evidenziavano sostanziali differenze in termini di riduzione del dolore e/o miglioramento della qualità di vita nei pazienti trattati rispetto ai controlli.

Solo uno studio riportava 2 casi di interruzione del trattamento per intolleranza alla stimolazione a livello cutaneo (non meglio specificato). Non risultavano negli altri lavori esaminati dati riguardanti l'esclusione in itinere dei pazienti, o la loro numerosità ai follow-up a lungo termine.

Analisi critica. Le maggiori criticità riscontrate riguardavano sostanzialmente il disegno dello studio, in particolare la difficoltà estrema di proporre un trattamento alternativo in grado di consentire il mantenimento del cieco per tutto il periodo di osservazione; inoltre veniva sottolineata la limitatezza del campione arruolato, da fissarsi, secondo gli Autori, in almeno 40 partecipanti per braccio di trattamento. Tale numerosità risulterebbe essere appena sufficiente in uno studio che miri a stabilire la superiorità clinica di un intervento a scopo antalgico rispetto ad un placebo ⁵⁹. Sulla base di tali osservazioni, gli autori dichiarano che non vi siano attualmente indicazioni chiare da fornire circa la pratica clinica.

Conclusioni analoghe vengono tratte nell'ultima review pubblicata nel 2011 a cura del gruppo di ricerca IASP ⁶⁰, che dimostra come le informazioni sui metodi e i risultati dei trials riguardanti T.E.N.S. e dolore cronico siano spesso inconsistenti, i dati essenziali non estraibili e pertanto risulti impossibile effettuare correttamente una metanalisi (NNT, NNH, RR non calcolabili). Viene infine ribadita la necessità di produrre nuovi studi caratterizzati da casistica più ampia (possibilmente multicentrici) raccolta dei dati più accurata per poter fornire un indirizzo fondato rivolto alla pratica clinica. A tale scopo, viene elaborato e proposto uno schema metodologico per la redazione del disegno dello studio clinico ideale, avente per oggetto T.E.N.S. come esempio di tecnica di elettrostimolazione, e dolore cronico (Tab. 1) ⁶⁰.

Tabella 1. Proposed requirements for a clinical trial on TENS for pain (da Bennett et al. 2011 ⁶⁰)

DOMAIN	CRITERION	OPERATIONAL EXPLANATION
ALLOCATION	Randomized by adequate method Adequate sample size per treatment arm	Using computer generated codes This will need to be interpreted alongside the power calculation for the size of benefit expected within the context of the study. Most reliable trials will include > 200 pt. per arm, but in practice > 50 pt. per arm may be sufficient depending on the clinical context
	Allocation independent and blind to investigator At least double blind	Treatment allocation concealed from investigative team (though therapist may be un-blinded) Treatment allocation concealed from patients and outcome assessor (though therapist may be un-blinded). It is not possible to blind the patient to the sensory experience generated by different types of TENS and placebo (no current) TENS. However, the characteristics of TENS intervention can be concealed (see below).
	Calibration of patient expectations regarding sensations	In placebo (no current) TENS trials, patients could be told that: <ul style="list-style-type: none"> i. some types of TENS do not produce sensations during stimulation (i.e. microcurrent therapy) ii. they may or may not experience sensations from the TENS device
	Maintenance of blinding monitored and described	Blinding should be monitored and instances of leakage documented. Measures should be taken to reduce chance of un-blinding eg patients instructed not to reveal what sensations they have experienced
APPLICATION	Intervention TENS over pain or segmental area	Electrodes applied over the painful area or proximal to the painful area along neuro-anatomical distribution
	Intervention TENS titrated to strong but comfortable	For active TENS interventions subjective intensity should be within therapeutic window; this means well above the sensory detection threshold but below the pain threshold
	Authentic placebo control device used	If a placebo (no current) device is used, this should look and behave similarly to the intervention device. This includes appearance of the device, flashing lights, functioning display panel
	Placebo control TENS over same site as intervention TENS	Electrodes applied over the painful area or proximal to the painful area along neuro-anatomical distribution
	Placebo control TENS titrated to	Patients instructed that if they do not feel a

DOMAIN	CRITERION	OPERATIONAL EXPLANATION
ASSESSMENT	specific setting	sensation to set the device at a fixed setting on the display, for example just over half way on the intensity setting
	Intervention self administrated and compliance monitored	Patients shown how to apply, titrate and remove device. A record of use or assessment of compliance made
	Duration of TENS applications > 30 minutes	Optimal therapeutic effect can be expected after 30 min. In home trials, patients should use TENS regularly throughout the day whenever they are in pain and for at least 30 min. at time.
	Duration of study > 6 weeks in chronic pain trials	Acute pain trails should extend to cover expected duration of pain in that context eg post-operative pain, procedural pain. In chronic pain trials, barriers to effective longer term TENS use need to be assessed and resolved before the start of the trial using a run-in period
	Concurrent analgesia standardised and monitored	For example, maintainaing consistent doses of regular analgesic drugs /medications as far as possible, and recording use of as needed analgesia
	Primary outcome is pain intensity Outcomes measured during TENS application	Using pain measures recommend by IMMPACT While TENS is still applied and switched on
	Responders defined as >50% intensity reduction from baseline	Clinically meaningful improvement may also be reported as numbers of patients experiencing > 30% reduction of pain intensity, or whose final intensity score is < 30 mm
	Proportion of responders reported	Absolute numbers and percent of patients in each trial arm achieving response
	Adverse effect described	Including local reactions, increase in pain, and other adverse events

1.2 L' ULCERA CUTANEA CRONICA: UN MODELLO DI DCNO

1.2.1. Epidemiologia

Le ulcere cutanee, e le vascolari in particolare, rappresentano una delle patologie più diffuse nel panorama sanitario mondiale. Si calcola infatti che nei Paesi socialmente evoluti l'esistenza di ulcere cutanee croniche interessi una percentuale della popolazione oscillante da un minimo dell'1.5% fino ad un massimo del 3%, con un indice dei ricoveri ad essa attribuibili pari allo 0.4% e delle giornate di degenza pari circa all'1% del totale ⁶¹. In Italia si calcola che le UCC colpiscano circa due milioni di individui, assumendo quindi i contorni di una malattia sociale. Recentemente sono stati pubblicati i risultati intermedi di uno studio osservazionale multicentrico in cui sono stati analizzati 1215 pazienti reclutati in centri specializzati distribuiti sul territorio italiano, che evidenziano i seguenti dati di prevalenza per etiologia: UCC venosa 62%, arteriosa 3.4%, mista arteriosa e venosa 23.9%, diabetica 7.2%, decubito 3.2%, altro 0.4 %, associazioni 3.7% ⁶². Una delle problematiche che si riscontra nel tentativo di accertare dati circa la prevalenza e l'incidenza dell'ulcera cutanea cronica in una determinata popolazione è innanzitutto la mancanza di una definizione universalmente condivisa, che identifichi la patologia tissutale indipendentemente dall'etiologia che la determina. Riportiamo di seguito le definizioni adottate nelle tre principali ricerche epidemiologiche pubblicate:

1. Lothian and Forth Valley Leg Ulcer Study: “ An open sore, anywhere below the knee, hard to heal” ⁶³
2. Perth Study: “Defect in the dermis at a site below the knee, persistent for one month or longer” ⁶⁴
3. Skaraborg Study: “Open wound below the knee (including foot ulcers) which did not heal or was supposed to heal within a six week period after onset of ulceration” ⁶⁵.

La stima della prevalenza dell'ulcera cutanea cronica nella popolazione generale è quindi un dato difficilmente ricavabile con precisione: essa varia in funzione delle

caratteristiche della popolazione analizzata, del tipo di campionamento utilizzato, della definizione specifica adottata. Riportiamo di seguito alcune stime (Tab. 2).

Tabella 2. UCC: stime di prevalenza (da Antignani PL, 2007 ⁶¹)

Ricerca	Popolazione	Dimensioni del campione	Anno pubblicazione	Prevalenza di ulcere cutanee x 1000
Lothian and Forth Valley Leg Ulcer Study	Scozia	1.000.000	1985	1.5
Harrow Study	Inghilterra	198.900	1986	1.8
Perth Study	Australia	238.000	1991	0.6
Skaraborg Study	Svezia	270.800	1991	3.0

Le difficoltà nel trarre informazioni epidemiologiche attendibili, anche su scala nazionale, sono molteplici: oltre all'ostacolo rappresentato dall'eterogeneità dei criteri e dei mezzi di raccolta dei dati presentati nelle varie casistiche epidemiologiche, il problema principale deriva dal fatto che le lesioni cutanee degli arti inferiori rappresentano quasi costantemente un epifenomeno di affezioni a carattere generale (aterosclerosi, diabete, malattie autoimmuni) o distrettuale (insufficienza venosa cronica, infezioni dei tessuti molli o osteomieliti, traumi) che le priva di individualità clinica ed epidemiologica per cui la morbilità, l'incidenza e la prevalenza vengono riferite alla patologia che le determina di cui esse vengono (peraltro raramente) segnalate come complicanze.

Dati più significativi possono essere ottenuti quindi distinguendo le ulcere cutanee croniche su base etiologica.

Ulcera venosa. L'American College of Phlebology definisce l'ulcera venosa come una perdita di sostanza delle parti declivi degli arti inferiori (al di sotto del ginocchio), non tendente a guarigione, la cui evoluzione è condizionata da ipertensione venosa distrettuale. Tale definizione è mutuata dalla definizione di ulcera vascolare, esclude le ferite o le lesioni degli altri distretti (coscia, dita), e dovrebbe sostituire i vari sinonimi quali ulcera varicosa, flebostatica, ulcera da stasi ⁶⁶.

Le ulcere venose rappresentano la tipologia di lesione cutanea cronica in assoluto più frequentemente oggetto di disamina in letteratura: nonostante sul piano teorico siano stati ampiamente indagati i meccanismi etiopatogenetici che la determinano e siano state pubblicate specifiche linee guida ⁶⁷, che indicano chiaramente i percorsi diagnostico-terapeutici da intraprendere, esse possono essere a tutt'oggi considerate le ulcere vascolari a maggior prevalenza nella popolazione generale ⁶⁸.

Come riportato dalle ultime linee guida del Collegio Italiano di Flebologia, le ulcere venose in fase attiva si ritrovano in circa lo 0.3% della popolazione adulta occidentale; la prevalenza globale di ulcere attive e guarite si attesta sull'1% con superamento della soglia del 3% nella popolazione ultrasessantacinquenne ⁶⁹.

Il British Medical Journal stima che il 10% della popolazione europea e nord americana sia affetto da insufficienza venosa cronica, di cui lo 0.2% è portatore di ulcera venosa; che la percentuale di recidive a 5 anni sia circa del 70% tra i pazienti che hanno avuto un primo episodio ⁷⁰. In particolare negli Stati Uniti l'insufficienza venosa cronica colpisce 2.5 milioni di pazienti all'anno e l'ulcera venosa (stadio C6 classificazione CEAP) frequentemente dolorosa, comporta circa 2.000.000 di giornate lavorative perse/anno a causa della disabilità ad essa correlata; i soli costi sanitari necessari per il trattamento dei pazienti affetti da ulcera venosa per anno si attestano intorno ai 3 bilioni di dollari ⁷¹.

La prognosi è poco favorevole in termini di durata di malattia, in quanto l'ulcera venosa è da considerarsi patologia che tende per propria natura a cronicizzare se non adeguatamente e tempestivamente riconosciuta e trattata: il 50-75 % ripara in 4-6 mesi, circa il 20% non è guarito a 2 anni dall'esordio, l'8% risulta aperto a cinque anni ⁷². In generale l'insufficienza venosa cronica rappresenta un notevole onere per i servizi sanitari ed un'importante fonte di costi sociali. In Gran Bretagna il numero di ore lavorative perse/anno è stimato intorno alle 500.000 unità, il 12.5 % dei pazienti in età lavorativa colpiti da ulcera venosa ha registrato un pre-pensionamento, i costi per la gestione delle lesioni cutanee croniche sono di circa 400-600 milioni di sterline (40 milioni per il solo materiale di medicazione). In Germania il costo annuale per la cura delle ulcere è di 204.520.000 euro, in Svezia di 32.940.000 euro, mentre in Francia il trattamento di un'ulcera comporta una spesa media di 36.000 euro. In Italia si effettuano

circa 291.000 visite/anno per lesioni ulcerative con onere relativo pari a 125.499.026 euro ⁶¹.

Trattandosi di costi che tendono a moltiplicarsi a causa della tendenza alla cronicizzazione e/o alla recidiva dell'ulcera venosa cronica, il trattamento locale attuato secondo i principi della Wound Bed Preparation e della terapia compressiva ⁷³ non può prescindere dalla correzione dei reflussi causa dell'ipertensione venosa e/o degli effetti di tali reflussi sul microcircolo, nell'ottica non solo della immediata guarigione della lesione, ma di una stabilizzazione a lungo termine della patologia che l'ha determinata ⁶⁷.

Ulcera cutanea in corso di arteriopatia obliterante periferica. L'ulcera ischemica è definibile come una perdita di sostanza dovuta a ischemia cronica critica di un arto o di una sua parte per arteriopatia ostruttiva con insufficiente collateralizzazione.

Essa va inquadrata nell'ambito della CLI (critical limb ischemia), definita emodinamicamente da un ABI Index ≤ 0.4 , pressione sistolica alla caviglia ≤ 50 mm Hg, pressione sistolica al dito ≤ 30 mm Hg, con TcPO₂ all'esame ossimetrico $\leq 30-50$ mmHg ⁷⁴.

Le ulcere ischemiche rientrano nel IV stadio della classificazione di Leriche-Fontaine o nel III grado-cat.5 della classificazione di Rutherford, entrambe finalizzate alla valutazione clinica del paziente arteriopatico. Nella stadiazione dell'ulcera ischemica assume importanza descrittiva la classificazione Texas ⁶¹.

Riferimenti clinici circa gestione ed outcome di questo specifico tipo di ferita cronica sono di difficile reperimento in letteratura, cosiccome dati epidemiologici che consentano di quantificarne l'impatto socio-economico: casistiche condotte presso centri specializzati riferiscono prevalenze comprese tra il 10% ⁷⁵ e il 12 % ⁷⁶. Riportiamo a titolo esemplificativo i dati di un raro studio trasversale di popolazione affetta da ulcere degli arti inferiori, in cui un'insufficienza arteriosa fu rilevata nel 40 % dei casi, fu giudicato il fattore dominante nel 18% dei casi, mentre le ulcere ad etiologia puramente arteriopatica rappresentavano solo il 6% del totale ⁷⁷. Non esistono linee guida specifiche per il trattamento locale delle ulcere ischemiche in quanto la guarigione della lesione non può prescindere dal ripristino di una sufficiente perfusione. Il riferimento è quindi l'iter diagnostico-terapeutico stabilito dall' ACC/AHA 2005 ⁷⁴ e

dalla TASC-II ^{78, 79} per l'arteriopatia obliterante periferica che indica la necessità di una rivascularizzazione precoce laddove non sussistano controindicazioni assolute, e stabilisce limiti e indicazioni precise al trattamento medico a scopo antiaggregante e vasodilatante, mentre viene attribuita rilevanza al ruolo della medicina iperbarica soprattutto per il controllo delle infezioni. Laddove non sia possibile attuare un trattamento endovascolare o chirurgico, la guarigione delle ulcere è infrequente, comunque lenta, e spesso preceduta dal manifestarsi di nuovi segni clinici di peggioramento del quadro perfusivo ^{74,78,79}.

Ulcera cutanea in corso di diabete mellito. L'aumento esponenziale dell'incidenza e della prevalenza del diabete mellito e delle complicanze ad esso relate osservato nella popolazione mondiale nel corso degli ultimi 10 anni, si avvia a configurare le proporzioni di una vera e propria pandemia ⁸⁰. Le ulcere cutanee croniche rappresentano una complicanza importante del diabete, direttamente correlata ad un aumento di disabilità, morbidità e mortalità. Il diabete è fattore determinante di tipi diversi di lesione cutanea cronica quali le ulcere da piede diabetico e la necrobiosi lipodoidica diabetorum. Esso inoltre è in grado di ritardare i processi di riparazione tissutale e di predisporre alle infezioni anche in ulcere di diversa etiologia. I dati epidemiologici sul piede diabetico sono abbondanti ed esaustivi: risulta che circa il 25% dei diabetici sviluppi tale complicanza nel corso della propria vita e l'evoluzione della stessa li espone ad un rischio di amputazione maggiore che è di 20 volte superiore a quello della popolazione generale ⁸¹. Per quanto concerne la popolazione europea i dati più esaustivi riguardanti prevalenza ed outcome clinico del piede diabetico sono presentati nello studio EURODIALE, che ha seguito 1232 diabetici per 12 mesi in 14 centri diabetologici europei ^{82, 83, 84, 85, 86} e a cui si rimanda non essendo tale patologia oggetto della presente trattazione.

Per contro risulta carente la letteratura in merito ad altre localizzazioni dell'ulcera diabetica: dati circa la necrobiosi lipodoidica diabetorum ne stimano la prevalenza nella popolazione diabetica intorno allo 0.3% ⁸⁷.

Ulcera cutanea in corso di connettivopatie (Tab. 3). E' descritta una prevalenza di ulcere croniche nella popolazione italiana affetta da sclerodermia del 30-40%, a

localizzazione preferenzialmente acromiale o di gamba ⁶¹. Tali lesioni, rapidamente evolutive, conducono in circa lo 0.7 % dei casi ad amputazione minore entro 24 mesi dall'esordio ⁸⁸. E' descritta un'associazione tra UCC ed artrite reumatoide non meglio quantificata dal punto di vista epidemiologico.

Tabella 3. UCC e sclerodermia: dati di prevalenza

Ricerca	Popolazione Anno di pubblicazione	Dimensioni del campione	Localizzazione	Prevalenza
CLUE study ⁸⁹	U.S.A. 2010	249	Arti inferiori	4%
DUO Registry ⁹⁰	Europa 2011	2439	Digitali	36%
Alivernini et al. ⁹¹	Italia 2009	130	Arti inferiori	3.8%
Alivernini et al. ⁹¹	Italia 2009	130	Digitali	26.15%
Pittsburgh Databank ⁸⁸	U.S.A. 2010	1030	Arti inferiori	6%

Linfedema ulcerato. Tale condizione morbosa, sia nella sua forma primitiva che secondaria è caratterizzato dal 20 al 35% dei casi dallo sviluppo di episodi ricorrenti di erisipela, che possono esitare in ulcerazioni superficiali con tendenza all'approfondimento progressivo ⁹².

Pyoderma Gangrenosum. E' una dermatosi neutrofila non infettiva caratterizzata da ulcere cutanee estremamente dolorose che può associarsi a patologie sistemiche a genesi autoimmune quali il M. di Crohn, artrite reumatoide, o a mieloma multiplo, epatopatie. Le peculiari caratteristiche morfologiche della lesione cutanea devono portare ad un elevato indice di sospetto sebbene la diagnosi non possa che essere di esclusione, dal momento che i riscontri istopatologici da prelievi biotici sono aspecifici. Ciò comporta una complessiva sottostima della reale prevalenza di tale patologia, la cui incidenza viene stimata intorno ai 3-10 casi per milione/anno nella popolazione occidentale ⁹³.

Tra le altre cause rare di UCC, si riconoscono l' anemia falciforme ^{94, 95, 96} e la crioglobulinemia primitiva o secondaria (prevalentemente correlata ad infezione HCV) ^{97, 98}.

Pur rappresentando un problema sanitario e sociale a crescita esponenziale, non sono stati presi in esame i dati epidemiologici relativi alle ulcere da decubito in quanto esse si

configurano come un'entità etiopatogenetica a sé stante la cui trattazione non rientra negli obiettivi analitici della presente ricerca.

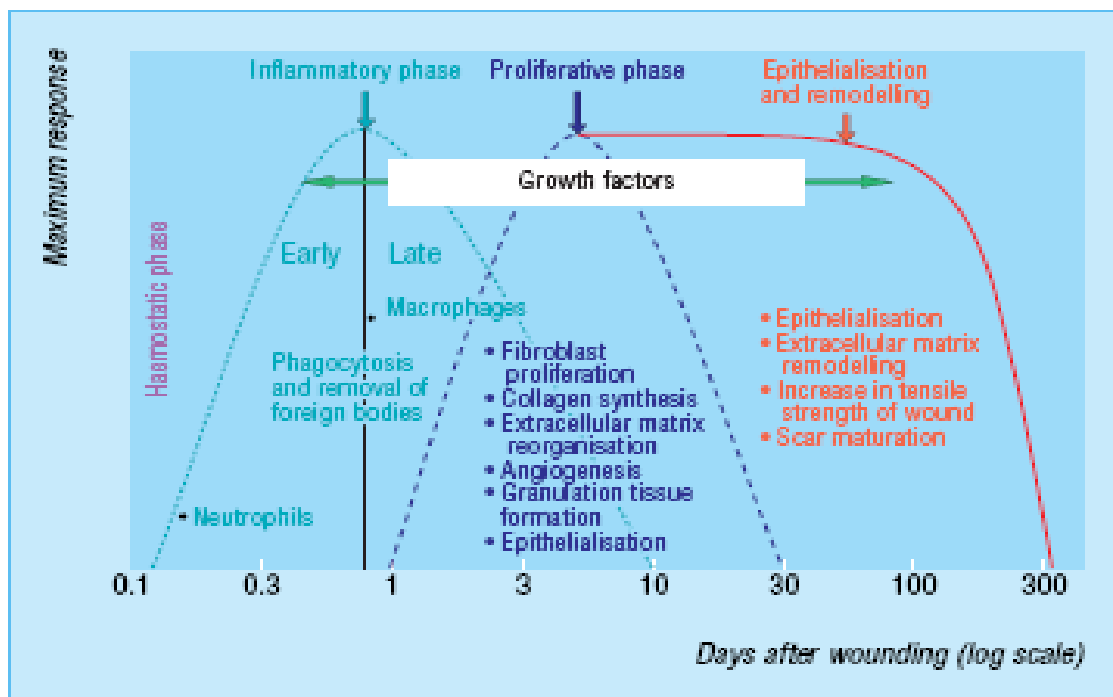
1.2.2. Riparazione tissutale e Wound Bed Preparation

Riparazione tissutale fisiologica. La riparazione tissutale viene classicamente distinta secondo due modelli ⁹⁹ : quello per prima intenzione (dato dalla guarigione di una ferita chirurgica non infetta i cui margini sono giustapposti da punti di sutura) e quello per seconda intenzione, che rappresenta la modalità di riparazione che si verifica nel caso di importante perdita di sostanza.

In entrambi i casi, il processo fisiologico di riparazione tissutale ^{100, 101, 102} è riconducibile a 3 fasi (Fig. 9 e Tab. 4):

1. Fase infiammatoria
2. Fase di granulazione
3. Fase di maturazione (riepitelizzazione e rimodellamento cicatriziale)

Figura 9. Fasi di riparazione tissutale (da Enoch S. , 2006 ¹⁰³)



Fase Infiammatoria. Inizialmente si ha aggregazione piastrinica con formazione del coagulo provvisorio ed attivazione della cascata della coagulazione. Inoltre inizia da parte delle piastrine la produzione di citochine mediante le quali leucociti e macrofagi vengono attivati. Segue vasodilatazione e aumento della permeabilità capillare con produzione di essudato che avviene in due fasi: una circa 10 minuti dopo la lesione ed una circa 1-2 ore più tardi. Due-quattro ore dopo l'insorgenza della lesione i granulociti neutrofili iniziano a migrare; mediante fagocitosi detergono la ferita dai batteri e mediante secrezione di proteinasi e citochine (TNF- α ed interleuchine) la liberano dai detriti cellulari. Circa 24 ore dopo anche i monociti migrano nella zona della ferita, laddove si differenziano in macrofagi, e proseguono l'azione di detersione oltre a liberare altri mediatori (IL-1, TNF- α , TGF e i fattori di crescita bFGF, EGF, PDGF) i quali agendo sulle diverse cellule bersaglio saranno responsabili della neoformazione di vasi, della sintesi e secrezione di precollagene e della neoformazione di epitelio.

Fase di Granulazione. Inizia circa il 4° giorno dopo la formazione della lesione. I fibrociti del derma si trasformano in fibroblasti attivati e migrano nella sede della lesione laddove producono i precursori del collagene, dell'elastina, dei proteoglicani e delle altre glicoproteine della matrice, che matureranno negli spazi extracellulari. I fibroblasti utilizzano la rete di fibrina formatasi durante la coagulazione del sangue sia come trama su cui migrare sia come matrice per l'inserimento del collagene. Sotto lo stimolo dei mediatori avviene la neoangiogenesi a partire da cellule della parete endoteliale di vasi vicini e da cellule staminali endoteliali che circolano nel torrente sanguigno. Infine i cheratinociti incominciano a migrare dai bordi della lesione verso l'interno della stessa.

Fase di Maturazione. In questa fase si passa da un tessuto molto cellularizzato (tessuto di granulazione) a un tessuto quasi acellulare. Tra il 6° e il 10° giorno ha inizio la maturazione delle fibre di collagene. Nello stesso tempo una parte dei fibroblasti si modifica in miofibroblasti che provocano la contrazione della ferita. Dal tessuto di granulazione partono i segnali chemiotattici per l'emigrazione delle cellule dell'epitelio marginale, così i cheratinociti, che sono entrati in attiva mitosi, completano l'epitelizzazione. Si assiste infine in questa fase ad una progressiva rimozione dell'eccesso di collagene e di matrice extracellulare attraverso l'azione di enzimi proteolitici e collagenasi.

Tabella 4 Elementi coinvolti nei processi di riparazione tissutale (da EWMA position document: WBP in practice, 2004 ¹⁰⁴)

Elementi del processo di riparazione delle ferite	
Elementi cellulari e non	Attività
Piastrine	Rilascio di fattori di crescita e di migrazione cellulare
Cellule infiammatorie e fattori proinfiammatori:	
- complemento	Distruzione dei batteri, rilascio delle proteasi, attrazione delle cellule della ferita
- neutrofili	
- macrofagi	
Cellule della ferita:	
- cellule epiteliali	Ricostituzione dello strato epidermico, produzione delle proteine della matrice extracellulare, controllo della sintesi dei fattori di crescita
- fibroblasti	Sintesi dei fattori di crescita, del collagene e dell'elastina e secrezione della lisilossidasi, con produzione della matrice extracellulare
- cellule dell'endotelio vascolare	Produzione della matrice extracellulare, controllo della sintesi dei fattori di crescita, neoangiogenesi
Proteine della matrice extracellulare	Formazione di una matrice temporanea sopra la ferita
Metalloproteasi di matrice (MPM):	
- collagenasi	Disgregazione della matrice extracellulare danneggiata attraverso la distruzione di collagene, gelatine, fibronectina, laminina, ecc.
- gelatinasi	
Citochine	Regolazione dell'infiammazione
Cheratinociti	Rilascio di vari fattori di crescita, in particolare il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e il fattore di crescita epiteliale (EGF)
Fibrina	Componenti della matrice della ferita nelle fasi iniziali
Fibronectina	
Collagene	Formazione del tessuto cicatriziale
Elastina	
Lisilossidasi	Formazione del reticolo di collagene
Trombospondina	Molecola della matrice extracellulare, formazione della matrice provvisoria
Integrina	Proteina della matrice
Fattori di crescita:	
- fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF)	Induzione della proliferazione e regolazione dell'attività delle cellule della ferita come le cellule epiteliali, i fibroblasti, le cellule dell'endotelio vascolare, stimolazione della deposizione della matrice extracellulare. I singoli fattori di crescita incrementano la sintesi del collagene, attivano le cellule endoteliali, incrementano la proliferazione e la migrazione dei cheratinociti, dei fibroblasti e delle cellule endoteliali.
- interleuchina-1 β	
- fattore di crescita basico dei fibroblasti (bFGF)	
- fattore di crescita trasformante (TGF α e β)	
- fattore di crescita insulino-simile (IGF-1)	
Inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMP)	Inibizione delle attività delle MPM

Riparazione tissutale patologica. Nella guarigione delle ferite croniche il processo di riparazione delle lesioni cutanee consiste ancora di queste fasi ben definite, tuttavia, esse non vengono temporalmente rispettate ⁹⁹. Ciò avviene per motivi in larga parte ancora da elucidare, sebbene le ricerche condotte negli ultimi venti anni abbiano fatto notevoli progressi. E' stato infatti dimostrato che l'essudato presente nelle ferite croniche blocca la proliferazione cellulare e l'angiogenesi ¹⁰⁵, oltre a contenere quantità eccessive di metalloproteasi (MMP) della matrice ¹⁰⁶, in grado di degradare le proteine della matrice extracellulare, comprese fibronectina e vitronectina ¹⁰⁷. Evidenze sperimentali confermano infatti, che il metabolismo alterato di determinate proteine della matrice, compresa la fibronectina, influiscono sull'accumulo e sul rimodellamento delle ulcere del piede diabetico ¹⁰⁸. Sono sempre più numerose le evidenze che legano alterazioni fenotipiche delle cellule epidermiche presenti ai margini della lesione con la loro ridotta capacità di proliferazione e migrazione ¹⁰⁹. Quanto queste alterazioni

fenotipiche siano dovute a fenomeni di senescenza dei cheratinociti non è noto; in ogni caso sembra essere alterata la risposta dei fibroblasti delle ulcere diabetiche ai fattori di crescita ¹⁰⁹. Osservazioni simili sono state effettuate anche per altri tipi di ferite croniche. Per esempio, i fibroblasti di ulcere venose e da pressione, possiedono una ridotta capacità proliferativa correlata ad una difficoltà di guarigione ^{110, 111, 112} e ad una minore risposta del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF) ¹¹³.

Va rilevato inoltre che negli ultimi anni l'attenzione della ricerca sui meccanismi sottostanti la cronicizzazione delle ulcere cutanee si è concentrata sul ruolo delle metalloproteasi ¹¹⁴. Le metalloproteasi (MMP) sono endopeptidasi zinco-dipendenti presenti a livello della matrice extracellulare e responsabili della degradazione dei suoi componenti, in equilibrio con altri enzimi, gli inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMP). Nel corso del rimodellamento tissutale che si verifica durante il processo di riparazione che fa seguito ad una ferita acuta, il corretto bilancio tra le attività enzimatiche di MMP (principalmente caratterizzate in tal senso sono MMP-2 e MMP-9) e TIMP è cruciale per una corretta guarigione. Sono state raccolte evidenze sperimentali che uno squilibrio a favore di MMP (o per mutazioni gain-of-function o per aumentata disponibilità del cofattore a seguito di sovraccarico tissutale di ferro) porti non solo alla degradazione di componenti della matrice extracellulare secondo una modalità substrato specifica, ma finisca per coinvolgere e distruggere anche collagene, elastina, e laminina ¹¹⁴. Tale evento viene ritenuto di cruciale importanza nella cronicizzazione delle ulcere cutanee.

Cura delle ulcere cutanee croniche: la Wound Bed Preparation. Su questi presupposti biologici si basano i protocolli attualmente in uso e raccomandati dalle società scientifiche del settore (WUWHS, EPUAP, AIUC), per il trattamento delle ulcere cutanee croniche. Punti cardine del corretto approccio terapeutico alla lesione sono emostasi, detersione, antisepsi e copertura per mantenimento di ambiente isolato ed idoneo ad ottimizzare i processi riparativi ^{115, 116, 117}.

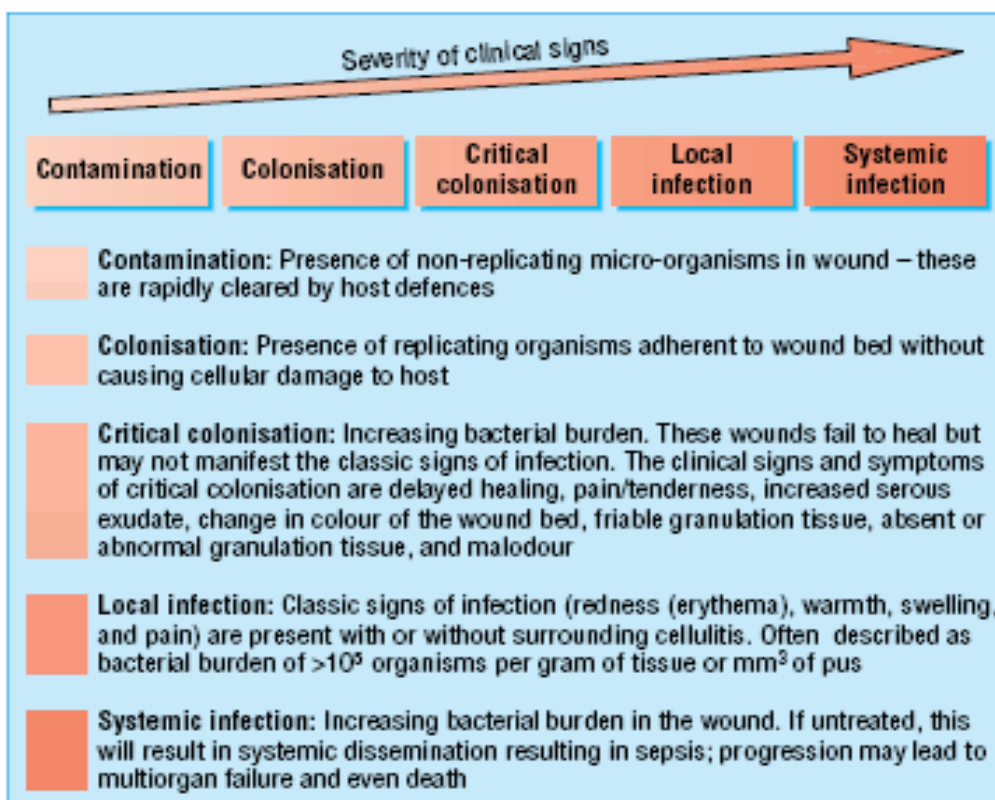
Con l'espressione Wound Bed Preparation si indica l'insieme delle procedure di gestione di una ferita che ha l'obiettivo di accelerare i processi endogeni di guarigione e di promuovere l'efficacia di altre misure terapeutiche; tale protocollo incorpora tutte le tecniche standard di gestione delle ferite, compresi il debridement, la correzione dello squilibrio batterico e la gestione dell'essudato.

1. La rimozione del tessuto necrotico (**debridement**) è elemento basilare e presupposto del processo di riattivazione del fondo di ferita: il tessuto non vitale fornisce un ottimo substrato per la crescita batterica aumentando il rischio di infezione, prolunga la fase infiammatoria ritardando la progressione alla fase proliferativa, costituisce una barriera meccanica alla contrazione e impedisce la riepitelizzazione ¹¹⁸. Può anche mascherare raccolte di essudato sottostanti o ascessi e rendere difficile la valutazione della profondità della ferita. Sebbene si verifichi anche naturalmente, un debridement coadiuvato dall'esterno accelera il processo riparativo.

2. **L'infezione** è il principale nemico di una ferita, in quanto ne ritarda la guarigione favorendone la cronicizzazione. A causa della notevole invasività di alcune specie batteriche infettanti, la componente microbica può contribuire all'aggravamento delle lesioni e anche delle condizioni del paziente. Talvolta invece i segni e i sintomi di infezione sono subclinici, come avviene quando siamo in presenza di un biofilm.

In una lesione cronica, la continua presenza di microrganismi porta a una risposta infiammatoria massiccia e persistente che alla fine contribuisce a danneggiare l'ospite. Si assiste infatti a una persistente produzione di mediatori dell'infiammazione e a una costante migrazione di neutrofili che rilasciano nella ferita enzimi citolitici e radicali liberi dell'ossigeno, principali responsabili del danno tissutale. Si realizza inoltre una trombosi localizzata e vengono rilasciati metaboliti ad azione vasocostrittrice che possono indurre un'ipossia tissutale, provocando un'ulteriore proliferazione batterica e distruzione tissutale ¹¹⁹. In una ferita cronica, tuttavia, la presenza di batteri di per sé non indica necessariamente che si sia verificata un'infezione o che questa pregiudicherà la guarigione della ferita ¹⁰⁴. Il significato clinico del ruolo svolto dai batteri nelle ferite si può rappresentare in 4 livelli, che possono anche succedersi temporalmente a livello della medesima lesione, e che possono esitare in sepsi generalizzata (Fig. 10).

Figura 10. Ruolo dei batteri nell'infezione cutanea (da Healy B, 2006 ¹²⁰)



L'ambiente umido sostiene il processo di riparazione tissutale soprattutto favorendo la migrazione dei cheratinociti dalla periferia verso il centro della lesione, meccanismo fondamentale affinché si compia un'adeguata riepitelizzazione della ferita. Un ambiente umido accelera anche del 50% la guarigione della ferita rispetto all'esposizione all'aria ¹²¹. Tuttavia copiose quantità di essudato, oltre a favorire la colonizzazione batterica, ostacolano il processo di guarigione ¹²². Per contro quando la si lascia seccare, la ferita forma un'escara dura: la matrice di collagene sottostante e il tessuto circostante ai margini si disidratano. L'aspetto della ferita, e in particolare dei suoi margini e della cute perilesionale, è il principale indice di progressione del processo di riepitelizzazione

104, 119, 123, 124.

1.2.3. Elettrostimolazione e riparazione tissutale

Presupposti biologici. Le cellule sono in grado di produrre potenziali elettrici attraverso meccanismi diversi, e sono classificati generalmente in tre categorie ¹²⁵:

1. Piezoelettrici: sono generati dallo stress e tipicamente si ritrovano all'interfaccia tra tessuto osseo e liquido interstiziale contenente ioni.
2. Piroelettrici: creati attraverso il riscaldamento dei fluidi.
3. Streaming: generati dallo scorrimento dei fluidi in prossimità l'uno dell'altro

La cute umana in sé stessa può agire come una batteria in grado di condurre in una ferita delle correnti elettriche sostanziali.

Studi preclinici hanno dimostrato che correnti elettriche applicate esternamente possono:

1. Aumentare la concentrazione di ATP nei tessuti ¹²⁶
2. Aumentare la sintesi di DNA ¹²⁷
3. Promuovere la guarigione di tessuti molli o ulcere ^{128,129}
4. Indurre la migrazione di cellule epiteliali e fibroblasti all'interno di una ferita ^{130,131}
5. Accelerare il recupero di tessuto nervoso danneggiato ¹³²
6. Ridurre l'edema tissutale ¹³³
7. Inibire la crescita di flora patogena ^{134,135}

Le apparecchiature che sono state utilizzate nel corso di studi clinici volti ad individuare un effetto dell'elettrostimolazione sulla guarigione di ferite croniche possono essere classificate nelle seguenti categorie in base al tipo di corrente elettrica prodotto ¹²⁵:

1. Corrente diretta (DC)
2. Corrente Pulsata (PC)
3. Corrente alternata (AC)
4. Induzione elettromagnetica pulsata (PEMI)
5. Stimolatori midollari (SCS)

Sperimentazione clinica ed elettrostimolazione transcutanea. L'ECRI (agenzia statunitense di ricerca) ha pubblicato un Health Technology Assessment Report in cui viene presentata una dettagliata metanalisi di tutti i trials clinici condotti e pubblicati fino al 1996 con tecniche di elettrostimolazione finalizzati alla guarigione di lesioni cutanee croniche di varia origine ¹²⁵.

Ai fini della ricerca da noi condotta interessa evidenziare i risultati relativi agli studi riguardanti TENS e riparazione tissutale di seguito esposti.

Stefanovska et al. (1993)

Disegno dello studio	RCT
Setting di trattamento	TENS vs nessun trattamento
N° Partecipanti/Ulcere	82 vs 50 pazienti
Etiologia	Decubito
Dimensioni iniziali di lesione	12.0 cm ² vs 12.4 cm ²
% guarigione	Non specificata
Altri outcomes valutati	Velocità di riepitelizzazione riferita maggiore con TENS (dati non estraibili)
Risultati (p<0.05)	n.s.

Lundeberg et al. (1992)

Disegno dello studio	RCT Doppio cieco
Setting di trattamento	TENS vs SHAM (no corrente)
N° Partecipanti/Ulcere	32 vs 32 ulcere
Etiologia	diabete
Dimensioni iniziali di lesione	24.2 cm ² vs 22.2 cm ²
% guarigione	42% vs 15% a 12 settimane
Altri outcomes valutati	-
Risultati	n.s.

Karba et al. (1991)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Setting di trattamento	TENS
N° Partecipanti/Ulcere	96 ulcere
Etiologia	82 vascolari vs 14 decubiti
Dimensioni iniziali di lesione	1.77 cm ² vs 1.03 cm ²
% guarigione	95% di guarigione sul campione totale (tempo n.s.)
Altri outcomes valutati	UCC vascolare: 90.6 % guarita a 10 settimane UCC da decubito: 100% guarita a 5.5 settimane
Risultati	-

Frantz et al. (1990)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Setting di trattamento	TENS
N° Partecipanti/Ulcere	4
Etiologia	decubito
Dimensioni iniziali di lesione	11.3 cm ²
% guarigione	25 % a 4 settimane
Altri outcomes valutati	-
Risultati	-

Kaada, Emru et al. (1988)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Setting di trattamento	TENS
N° Partecipanti/Ulcere	32
Etiologia	lebbra
Dimensioni iniziali di lesione	5.2 cm ³
% guarigione	59% a 12 settimane
Altri outcomes valutati	-
Risultati	-

Alon et al. (1986)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Setting di trattamento	TENS
N° Partecipanti/Ulcere	15
Etiologia	diabete
Dimensioni iniziali di lesione	-
% guarigione	80% a 11 settimane
Altri outcomes valutati	-
Risultati	-

Barron et al. (1985)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Setting di trattamento	TENS
N° Partecipanti/Ulcere	6
Etiologia	decubito
Dimensioni iniziali di lesione	5.09 cm ²
% guarigione	22,2 % a 3 settimane
Altri outcomes valutati	-
Risultati (p<0.05)	Riduzione significativa delle dimensioni a 3 settimane vs baseline

Kaada et al. (1983)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Setting di trattamento	TENS
N° Partecipanti/Ulcere	10 pazienti

Etiologia	mista
Dimensioni iniziali di lesione	-
% guarigione	70 % a 22 settimane
Altri outcomes valutati	-
Risultati	-

Westerhof, Bos et al. (1983)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Setting di trattamento	TENS
N° Partecipanti/Ulcere	-
Etiologia	Neurotrofiche facciali
Dimensioni iniziali di lesione	-
% guarigione	100% a 6 settimane
Altri outcomes valutati	-
Risultati	-

Dal 1996 ad oggi (ricerca medline aggiornata al 31.1.2012) sono stati pubblicati 6 studi su modelli animali o in vitro e 7 studi clinici impieganti diverse metodiche di elettrostimolazione volti a valutare principalmente gli outcomes relativi alla velocità di riepitelizzazione delle lesioni cutanee croniche, illustrati di seguito.

Taradaj et al. (2011)

Disegno dello studio	RCT
Setting di trattamento	HVES (100 V, 100 usec, 100Hz) vs. HVS + flebectomia
N° Partecipanti/Ulcere	32 vs 40 pazienti
Etiologia	venosa
Dimensioni iniziali di lesione	-
% guarigione	Dati non estraibili
Altri outcomes valutati	La velocità di riepitelizzazione è maggiore nel gruppo sottoposto a sola elettrostimolazione
Risultati (p<0.05)	si

Petrofsky et al. (2010)

Disegno dello studio	RCT
Setting di trattamento	Heating + ES (20 mA, 250 usec, 30 Hz) vs Heating
N° Partecipanti/Ulcere	10 vs 10 pazienti
Etiologia	diabete
Dimensioni iniziali di lesione	-
% guarigione	A 30 gg il gruppo trattato con ES ha ridotto la superficie di lesione di oltre il 68% vs il 30% nel gruppo controllo *
Altri outcomes valutati	TCPO2 aumenta in entrambi i gruppi, maggiormente nel gruppo trattato con ES (p=0.34 n.s.)
Risultati (p<0.05)	Si*

Lee et al. (2010)

Disegno dello studio	Case report
Trattamento	EPRT (3 mA-100 nA; 5-40 V; 11,5 min; 0.000732 Hz) ultra-low microcurrent
N° Partecipanti/Ulcere	1 paziente
Etiologia	diabete
Dimensioni iniziali di lesione	-
Guarigione	Si (tempo di guarigione non specificato)
Altri outcomes valutati	Vantaggio su controllo dell'ipertensione e del compenso glicometabolico
Risultati (p<0.05)	-

Da Silva et al. (2009)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Setting di trattamento	HVES (100 V, 100 usec, 100Hz)
N° Partecipanti/Ulcere	3
Etiologia	mista
Dimensioni iniziali di lesione	18.9 cm ²
% guarigione	Riduzione media del 36% a 15 settimane
Altri outcomes valutati	-
Risultati	-

Ogrin et al. (2005)

Disegno dello studio	Case report
Trattamento	TENS (parametri non spec.)
N° Partecipanti/Ulcere	1 paziente
Etiologia	Venosa non healing con terapia convenzionale
Dimensioni iniziali di lesione	-
Guarigione	Completa a 4 settimane
Altri outcomes valutati	TCPO2 migliorata a 4 settimane in modo non significativo
Risultati (p<0.05)	-

Houghton et al. (2003)

Disegno dello studio	RCT
Trattamento	HVPC (150V, 100 usec, 100Hz) vs Sham Treatment (non spec.)
N° Partecipanti/Ulcere	13 vs 14 pazienti
Etiologia	varia
Dimensioni iniziali di lesione	-
Guarigione	-
Altri outcomes valutati	A 4 settimane il gruppo trattato ha una riduzione media del 44,3% vs 16,0% sham della superficie di lesione
Risultati (p<0.05)	si

Cosmo et al. (2000)

Disegno dello studio	Case series Osservazionale
Trattamento	Low Frequency TENS (10-45 mA, 2 Hz)
N° Partecipanti/Ulcere	15 pazienti
Etiologia	varia

Dimensioni iniziali di lesione	-
Guarigione	-
Altri outcomes valutati	Perfusione (Laserdoppler) a fine trattamento e dopo 15 min dal termine; incremento ad entrambi i follow up.
Risultati (p<0.05)	si

Conclusioni. In sintesi gli studi clinici condotti dal 1983 a tutt'oggi se analizzati collettivamente risultano controversi e non conclusivi dal punto di vista dell'efficacia dell'elettrostimolazione transcutanea ai fini di favorire la riparazione tissutale. In particolare, allo stato attuale delle conoscenze non esiste evidenza che T.E.N.S. o altre forme di stimolazione a corrente alternata o pulsata facilitino la guarigione di ulcere croniche, diabetiche, o da decubito, rispetto a protocolli di standard care.

In particolare per quanto concerne la corrente pulsata vi sono evidenze disponibili che dimostrano come le ulcere da decubito di II, III, IV grado riparino più facilmente se trattate con questo tipo di stimolazione. E' da sottolineare tuttavia che le ulcere da decubito di II e III grado presentano un miglioramento sostanzialmente paragonabile a quello che si otterrebbe utilizzando protocolli di standard care. Non vi sono dati sufficienti per paragonare l'effetto dell'elettrostimolazione versus standard care nel trattamento delle ulcere da decubito al IV stadio. Inoltre non esistono evidenze che dimostrino un beneficio per quanto concerne ulcere di origine venosa o diabetica ¹²⁵.

Vi è evidenza che l'elettrostimolazione applicata come corrente alternata (T.E.N.S.) induce una accelerazione della guarigione delle ulcere da decubito, tuttavia i dati non sono sufficienti per paragonare i benefici ottenuti mediante i protocolli di elettrostimolazione rispetto alla guarigione ottenuta con standard care. Non vi è evidenza che T.E.N.S. migliori la velocità di guarigione di ulcere venose o diabetiche ¹²⁵.

Allo stato attuale non sono disponibili evidenze a favore di PEMI (PEMF o di PEE) nel migliorare la velocità di guarigione di ulcere da decubito o diabetiche. È stato dimostrato che la PEMF accelera la velocità di guarigione delle ulcere venose, tuttavia il miglioramento registrato risulta di piccola entità e quindi verosimilmente di scarso rilievo clinico. Per quanto concerne le ulcere da decubito vi sono evidenze a favore dell'impiego della PEE nelle lesioni II stadio, sebbene il miglioramento ottenuto non differisca sostanzialmente da quello ottenibile con standard care, mentre sono insufficienti i dati disponibili circa le ulcere al III e IV stadio ¹²⁵.

1.3 FREQUENCY RHYTHMIC ELECTRICAL MODULATION SYSTEM: F.R.E.M.S. TM

1.3.1 F.R.E.M.S. TM: principi di funzionamento

Il segnale. E' evidente che a partire dal tipo di segnale elettrico utilizzato si possono indirizzare informazioni differenti e quindi interagire con i tessuti eccitabili in modo diversificato. Dallo studio delle caratteristiche di queste interazioni è stata inventata una stimolazione elettrica denominata F.R.E.M.S.TM che consiste in una successione ripetuta di un segnale elettrico di tipo:

- ⤴ pulsato
- ⤴ bifasico
- ⤴ asimmetrico
- ⤴ a valor medio nullo

Esso è contraddistinto da una fase attiva breve ed intensa (spike) di segno negativo, ed una fase di recupero lenta e debole di segno positivo, che garantisce il bilanciamento ionico nel tessuto coinvolto.

Da un punto di vista dinamico, gli impulsi sono modulati simultaneamente su tre parametri:

- ⤴ frequenza
- ⤴ durata dell'impulso
- ⤴ ampiezza dell'impulso (che viene prefissata in base alla soglia di sensibilità del paziente);

si può perciò parlare di F.R.E.M.S.TM come una stimolazione a modulazione multiparametrica.

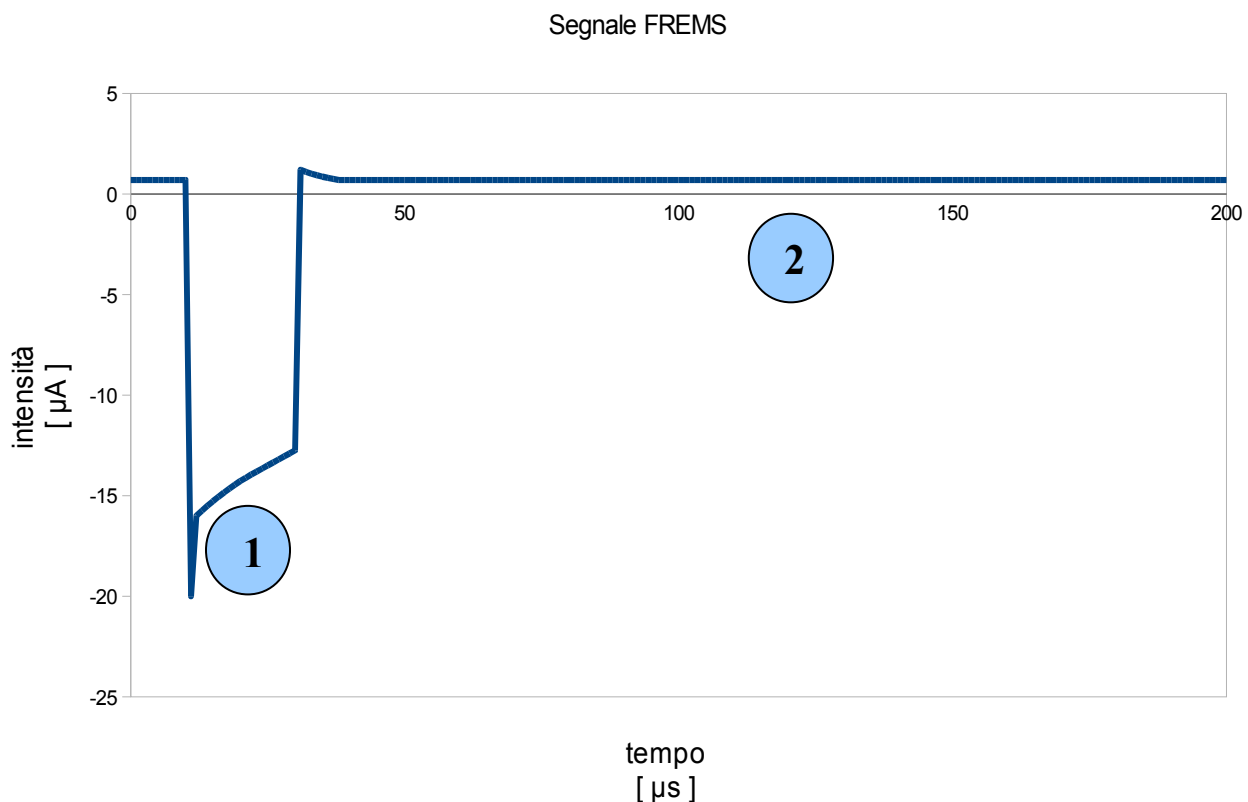
Da un punto di vista implementativo, il segnale elettrico della stimolazione F.R.E.M.S.TM (Fig. 11) è composto da una serie di sequenze di impulsi (modulati nei tre parametri) ordinate in una successione prestabilita. Per questo motivo la stimolazione F.R.E.M.S.TM è di tipo aperiodico e dunque non è possibile associarle una frequenza, bensì un range di frequenze.

E' possibile, dunque, osservare una forma di impulso simile nei vari istanti del segnale, seppur variabile nei suoi parametri fondamentali (frequenza, ampiezza e durata).

In particolare, i tre parametri variano all'interno di range definiti:

- ⤴ frequenza: tra 1Hz e 1000 Hz
- ⤴ durata dell'impulso: tra i 10 μ s e i 100 μ s
- ⤴ ampiezza dell'impulso: fino a 20 μ A negativi (per tale motivo si parla di microcorrenti)

Figura 11. Segnale F.R.E.M.S.TM



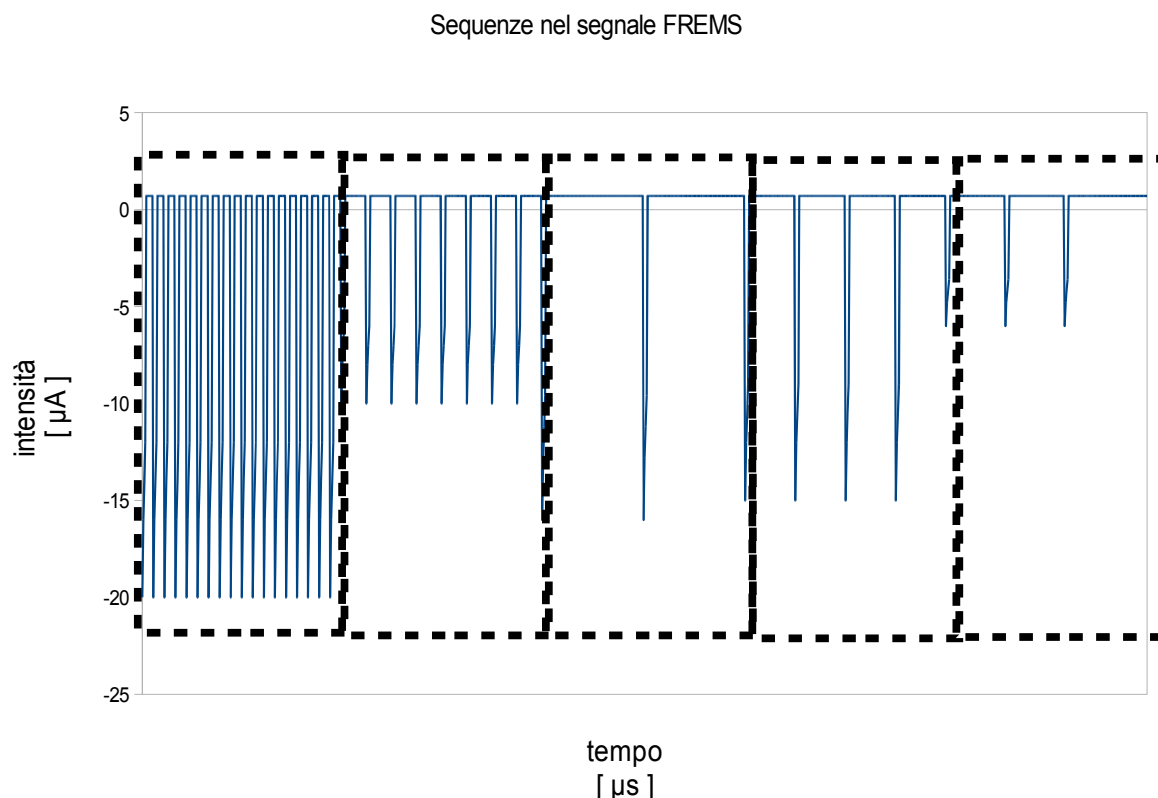
In Figura 11 è possibile evidenziare la presenza di due aree di funzionamento:

- ⤴ Fase attiva (evidenziata dal numero “1”). Si tratta di una fase in cui è presente un impulso negativo (al massimo pari a 20 μA) e di brevissima durata. La corrente negativa permette la depolarizzazione della membrana cellulare e apre i canali ionici. La depolarizzazione riattiva una risposta fisiologica stimolando il recupero dello stato di equilibrio naturale, attraverso un meccanismo di “reset”.
- ⤴ Fase di recupero (evidenziata dal numero “2”). Si tratta di una fase con corrente positiva a bassa intensità, e di lunga durata. Il recupero lento e di bassa intensità permette il bilanciamento elettrico.

Ciascun trattamento F.R.E.M.S.TM è composto da sequenze di impulsi base (analoghi a quello rappresentato nella figura precedente) con diversi valori di frequenza, ampiezza e durata (modulazione multi-parametrica), come è possibile osservare nell'esempio riportato nella Figura 12.

E' importante sottolineare che i brevissimi impulsi negativi ad alta intensità, con recupero lungo e a bassa intensità, permettono alla F.R.E.M.S.TM di essere efficace e non dannosa. La non periodicità del segnale (percepito come casuale) impedisce l'adattamento al trattamento.

Figura 12. Sottosequenze del segnale F.R.E.M.S.TM



1.3.2 F.R.E.M.S.™: risultati degli studi pubblicati

A partire dai primi anni 2000 sono stati pubblicati in tutto sette studi su riviste internazionali aventi per oggetto gli effetti biologico-clinici del trattamento F.R.E.M.S.™, a fronte di diversi lavori presentati a congressi nazionali, ma non esitati in pubblicazioni peer-reviewed¹³⁶⁻¹⁴².

Seppur svolti analizzando setting di cura o sperimentali differenti, gli studi pubblicati concorrono ad evidenziare l'efficacia di F.R.E.M.S.™ nel modulare la sensibilità dolorifica. Inoltre, pur con sfumature diverse, suggeriscono come meccanismo d'azione un'interferenza a livello cellulare dell'eccitabilità di membrana.

Tra gli studi clinici va sottolineato come i maggiori benefici del trattamento F.R.E.M.S.™ si evidenzino a lungo termine (90-120 gg) rispetto ai controlli.

Bocchi L, et al. 2010

Disegno dello studio	Monocentrico Non randomizzato Open Caso-controllo
Partecipanti	N° 20 pz. (10 diabetici, 10 volontari sani) Età media casi: 66.4±9.7; età media controlli sani 35.4±8.83
Condizione morbosa	Polineuropatia diabetica con disautonomia
Protocollo di trattamento	Test FREMS (7') – intervallo libero alcuni minuti (n.s.) per 3 vv consecutive
FREMS	Intensità dell'impulso: 0-300 V Durata dell'impulso: 10-40 µs Frequenza dell'impulso: 1-40 Hz
Gruppo controllo	Volontari sani
Outcomes	Φ laser doppler a 0.1 Hz (autogenic vasomotion activity)
Timing (follow-up)	Registrazione continua oscillazioni di flusso Laser Doppler
Risultati (p<0.05)	1. incremento della perfusione in entrambi i gruppi 2. attività vasomotoria a 0.1 Hz si incrementa solo nel gruppo dei diabetici (in cui basalmente è ridotta)

Conti M, et al. 2009

Disegno dello studio	Bi-centrico Randomizzato Doppio cieco Placebo-controllato mediante crossover
Partecipanti	N° 31 pz. Età media (range 18-78 aa) omogenea per crossover
Condizione morbosa associata a dolore	Polineuropatia diabetica dolorosa
Protocollo di trattamento	1 ciclo dieci sedute FREMS/PLACEBO (30' x 2 vv/die x 5 gg/sett) 1 settimana di intervallo libero

	1 ciclo dieci sedute PLACEBO/FREMS (30' x 2 vv/die x 5 gg/sett)
FREMS	Intensità dell'impulso: 0-225 V Durata dell'impulso: 10-40 μ s Frequenza dell'impulso: 1-50 Hz
Gruppo controllo/Placebo	Placebo: applicazione di elettrodi senza trasmissione di corrente
Outcomes	Indice di perfusione al Laser-doppler (Φ), TCPO2, TCPCO2 In condizioni basali e dopo stimolazione termica
Timing (follow-up)	T0 baseline T1 dopo I ciclo (7 gg) T2 dopo II ciclo (21 gg) T3 dopo 120 gg
Risultati (p<0.05)	<ol style="list-style-type: none"> 1. riduzione della TCPO2 dopo trattamento con FREMS rispetto a placebo in condizioni basali. 2. a T3 incremento della perfusione in tutti i pazienti, in condizioni basali 3. nessun effetto collaterale registrato

Jankovic A, et al. 2008

Disegno dello studio	Monocentrico Randomizzato Open Caso-controllo
Partecipanti	N° 35 pz. Età media 68.70 \pm 4.53 (omogenea nei 2 setting)
Condizione morbosa associata a dolore	Ulcera cutanea cronica (etiologia non specificata)
Protocollo di trattamento	15 sedute FREMS (40') x 1 vv/die x 5 gg/sett x 3 settimane
FREMS	Intensità dell'impulso: 0-300 V Durata dell'impulso: 10-40 μ s Frequenza dell'impulso: non specificato
Gruppo controllo	Nessun placebo. I controlli assumono terapia antalgica "convenzionale" (non specificata)
Outcomes	Area di lesione (cm ²) TIME-H index VAS
Timing (follow-up)	T0 baseline T1 dopo I ciclo (7 gg) T2 dopo II ciclo (14 gg) T3 dopo III ciclo (21 gg) T4 dopo 30 gg T5 dopo 60 gg
Risultati (p<0.05)	<ol style="list-style-type: none"> 3. Riduzione significativa rispetto al baseline dell'area e del TIME H in entrambi i gruppi a T3, con tendenza migliore in FREMS 4. Riduzione della VAS in entrambi i gruppi, significativamente maggiore nei FREMS al T3 5. nessun effetto collaterale registrato
Note	Terapia antalgica dei controlli non specificata Protocollo medicazioni non specificato Superficie media delle ulcere del campione: 6 cm ² \pm 1.72

Bevilacqua M, et al. 2007

Disegno dello studio	Monocentrico Prospettico osservazionale
Partecipanti	N° 20 pz. Età media casi: 52±6; età media controlli sani 37±5
Condizione morbosa associata a dolore	Polineuropatia diabetica dolorosa vs controlli sani
Protocollo di trattamento	1 seduta TENS (10') - intervallo libero 30' - 1 seduta FREMS (10')
FREMS	Intensità dell'impulso: 0-255 V Durata dell'impulso: 10-40 µs Frequenza dell'impulso: 1-50 Hz
TENS	Non specificato
Outcomes	Concentrazione plasmatica di VEGF (espressa in termini di AUC e concentraz. massima durante stimolazione)
Timing (follow-up)	Prelievi ematici, in entrambi i gruppi <ul style="list-style-type: none"> - al baseline - ogni due minuti fino al termine del protocollo (16 prelievi/paz.)
Risultati (p<0.001)	1. la concentrazione plasmatica di VEGF aumenta significativamente durante stimolazione FREMS e resta invariata durante stimolazione TENS rispetto al baseline, in entrambi i gruppi. 2. la C max VEGF sierico è significativamente maggiore nel gruppo "sani" rispetto al gruppo "polineuropatia diabetica"
Note	- setting non omogenei per età - non specificato il tipo di stimolazione TENS applicata

Barrella M, et al. 2007

Disegno dello studio	Monocentrico Open Osservazionale
Partecipanti	N° 10 pz. Età media n.spec.
Protocollo di trattamento	Test FREMS (153'') – intervallo libero 153'' x 3 vv consecutive
FREMS	Intensità dell'impulso: 0-300 V Durata dell'impulso: 10-40 µs Frequenza dell'impulso: 1-40 Hz
Outcomes	Variazioni dell'ampiezza riflesso H (CMAPs)
Timing (follow-up)	Registrazione continua durante tutto il protocollo delle variazioni di CAMP
Risultati	Riduzione del 50% dell'ampiezza dell'onda generata dal riflesso H

Bosi E, et al. 2005

Disegno dello studio	Bi-centrico Randomizzato Doppio cieco Placebo-controllato mediante crossover
Partecipanti	N° 31 pz. Età media (range 18-78 aa) omogenea per crossover
Condizione morbosa associata a	Polineuropatia diabetica dolorosa

dolore	
Protocollo di trattamento	1 ciclo dieci sedute FREMS/PLACEBO (30' x 2 vv/die x 5 gg/sett) 1 settimana di intervallo libero 1 ciclo dieci sedute PLACEBO/FREMS (30' x 2 vv/die x 5 gg/sett)
FREMS	Intensità dell'impulso: 0-225 V Durata dell'impulso: 10-40 μ s Frequenza dell'impulso: 1-50 Hz
Gruppo controllo/Placebo	Placebo: applicazione di elettrodi senza trasmissione di corrente
Outcomes	Variazioni del dolore notturno e diurno (VAS) Variazioni degli indici di Qualità di Vita (SF36) Vibration Perception Threshold (VPT) Test Monofilamento <u>solo su 12 pz</u> Motor Nerve Conduction Velocity (m/s) <u>solo su 26 pz</u> Sensory Nerve Conduction Velocity (m/s) <u>solo su 15 pz</u>
Timing (follow-up)	T0 baseline T1 dopo I ciclo (7 gg) T2 dopo II ciclo (21 gg) T3 dopo 120 gg
Risultati (p<0.02)	1. dopo trattamento FREMS: riduzione del dolore notturno e diurno, riduzione delle aree insensibili al monofilamento, riduzione delle VPT, incremento del MNCV. Invariati SNCV e SF36. Dopo trattamento placebo: nessuna variazione. 2. T3: confermati i benefici del trattamento FREMS (1), migliora SF36, invariata SNCV. 3. Nessun effetto collaterale registrato

Farina S, et al. 2004

Disegno dello studio	Monocentrico Randomizzato Open Controllato
Partecipanti	N° 40 pz. Età media (range 44±15 aa)
Condizione morbosa associata a dolore	s. dolorosa miofasciale del trapezio
Protocollo di trattamento	1 ciclo dieci sedute FREMS/TENS (20'): 1 vv/die x 5 gg/sett x 2 settimane
FREMS	Intensità dell'impulso: 0-300 V Durata dell'impulso: 10-40 μ s Frequenza dell'impulso: 1-50 Hz
TENS	Durata dell'impulso: 250 μ s Intensità dell'impulso: <39 μ A Frequenza dell'impulso: 60 Hz
Outcomes	Variazioni del dolore e disabilità (VAS-NPD)
Timing (follow-up)	T0 baseline T1 dopo I ciclo (7 gg) T2 dopo 30 gg T3 dopo 90 gg
Risultati (p<0.05)	1. miglioramento di VAS-NPD per entrambi i gruppi rispetto al baseline evidente a T1 e T2, che nel gruppo FREMS si accentua nel tempo, e persiste anche a T3 (mentre si riduce nel gruppo TENS)

Dall'analisi della letteratura emergono tuttavia alcune criticità, che limitano il potere dimostrativo dei risultati ottenuti.

Disegno dello studio. Solo 4 su 7 studi sono randomizzati, solo 2 condotti in cieco. Va denotato come il placebo consista nella mancata trasmissione di corrente, evento percepibile e descrivibile dal paziente allo sperimentatore (studio in cross-over).

Partecipanti. In tutto sono stati studiati 187 pazienti, di cui 30 volontari sani (age-matched). Lo studio più ampio sottopone a trattamento 31 pazienti. Va ricordato che la più recente metanalisi su elettrostimolazione e dolore cronico ⁴⁸ richiede un campione sottoposto a trattamento di almeno 40 pazienti, per dimostrare una attività analgesica clinicamente rilevante ⁵⁹.

Condizione morbosa associata a dolore. Il setting più studiato è costituito dalla polineuropatia diabetica dolorosa (82 soggetti di cui 30 volontari sani), senza alcun accenno ad eventuali comorbidità, anch'esse potenzialmente fonte di dolore cronico nel diabete.

Solo uno studio ha preso in esame pazienti affetti da ulcere cutanee croniche, senza stratificazione per etiologia. Nessuna casistica ha indagato la sintomatologia dolorosa da ischemia critica o subcritica dell'arto inferiore.

Dolore e terapia antalgica. Nei 3 studi in cui l'outcome principale era la misurazione del dolore, non è specificata l'esistenza di una concomitante terapia con analgesici convenzionali né viene esplicitata l'uso di un protocollo sui farmaci assunti dai soggetti in esame (es. farmaci adiuvanti nella polineuropatia dolorosa).

Trattamento del dolore e ulcera cutanea cronica. L'unico studio che esamina pazienti con ulcera cutanea cronica non ha previsto di esplicitare il protocollo di medicazioni applicato.

Sulla base di tali osservazioni, appare necessario strutturare uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, con campione adeguato, a bracci omogenei, e

popolazione costituita da campione reale di pazienti affetti da dolore cronico ascrivibile a tutte le sue componenti variabilmente commiste (neuropatico-nocicettivo-infiammatorio), con outcomes descritti da variabili misurabili con scale validate.

1.4 SCOPO DELLO STUDIO

Appare evidente dalla disamina presentata nelle pagine precedenti come sia necessario uno studio clinico disegnato e condotto secondo i criteri proposti dal gruppo di ricerca IASP ⁶⁰ al fine di validare l'eventuale efficacia analgesica della metodica F.R.E.M.S.TM. Ci siamo proposti di condurre la sperimentazione clinica illustrata in questa tesi al fine di verificare se il trattamento con F.R.E.M.S.TM portasse un vantaggio sul controllo del dolore rispetto a trattamento con T.E.N.S. sottosogliare (Mock Treatment) in un setting di cura “ reale” quale un reparto ospedaliero.

Abbiamo scelto come modello di dolore cronico non oncologico quello sperimentato a seguito di ulcera cutanea cronica che, come illustrato nelle pagine precedenti, allo stato attuale risulta non ancora sufficientemente indagato sebbene interessi una porzione considerevole della popolazione generale.

Nell'ambito di questa indagine clinica abbiamo voluto porre attenzione alla registrazione e all'analisi degli effetti collaterali e degli eventi avversi non solo correlati all'elettrostimolazione in esame, ma anche alla terapia antalgica farmacologica tradizionale. Infatti l'età media della popolazione che afferisce alla nostra U.O.A. ci ha consentito di indagare una fascia di età normalmente esclusa dai trials condotti su farmaci correntemente in uso nella terapia del dolore.

Appare altresì evidente come in 30 anni di ricerca sia di laboratorio che clinica non si sia ancora potuto chiarire l'efficacia dell'elettrostimolazione sui processi di riparazione tissutale. Pertanto ci siamo proposti, contestualmente all'analisi dell'eventuale effetto antalgico, di verificare se il trattamento con F.R.E.M.S.TM fosse in grado di accelerare la guarigione delle ulcere cutanee croniche, indipendentemente dalla loro etiologia.

Va sottolineato che nel disegno e nella conduzione dello studio non solo ci si è ispirati ai criteri proposti dal gruppo di ricerca IASP ⁶⁰ ma si è scelto anche di mantenere la maggiore aderenza possibile alla pratica clinica reale. Pertanto il trattamento di elettrostimolazione mediante F.R.E.M.S.TM non è mai stato inteso come sostitutivo della standard care sia intesa come terapia farmacologica che come trattamento locale delle ulcere, ma è stato pensato ed utilizzato come terapia adiuvante.

Lo studio proposto si articola in due fasi:

1. Studio clinico di fattibilità (prospettico osservazionale), oggetto della presente tesi.
2. Studio clinico di efficacia (randomizzato in doppio cieco, placebo controllato).

Scopo dello studio di fattibilità (FASE 1).

- eseguire uno studio longitudinale sull'andamento del dolore nel paziente affetto da ulcera cutanea cronica sottoposto a standard care a partire dalla presa in carico ospedaliera e per i successivi 4 mesi di follow-up. Una tale indagine a nostra conoscenza non è mai stata pubblicata.
- verificare se la T.E.N.S. sottosogliare scelta come Mock Treatment è scelta valida
- verificare il protocollo di studio ipotizzato per la fase 2, in particolare in riguardo alle finestre temporali in cui effettuare il trattamento e la misurazione degli outcomes.

Scopo dello studio di efficacia (FASE 2).

- Outcomes primari: andamento del dolore misurato direttamente con scala validata (NRS ¹⁷) ed indirettamente tramite il consumo di analgesici (ossicodone mg/die).
- Outcomes secondari: andamento della qualità della vita (SF36 ⁵⁸) e dei processi di riparazione tissutale (area di lesione in cm², Falanga Score ¹¹⁵, TIME-H score ¹⁴³), incidenza degli effetti collaterali correlati ad elettrostimolazione ed a terapia farmacologica antalgica.

2.

MATERIALI E METODI

Descrizione.

FASE 1. a. Studio clinico monocentrico prospettico osservazionale

1. b. Test in crossover del Mock Treatment

FASE 2. Studio clinico monocentrico, randomizzato, placebo-controllato, condotto in doppio cieco.

Sede. Ideato e condotto presso la Casa di Cura accreditata S. Luca di Pecetto T.se - TO in collaborazione con l'Università di Ferrara (supervisione a cura del prof. P. Zamboni, Direttore del Centro Malattie Vascolari, Università degli Studi di Ferrara - Arcispedale S. Anna). Lo studio è stato condotto su pazienti ricoverati per intervento chirurgico in elezione, in regime di convenzione con S.S.N., presso il reparto Chirurgia A- U.O.A. Ferite Difficili (centro di III livello per diagnosi e cura delle lesioni cutanee croniche). L'équipe medica responsabile del reparto di degenza e degli ambulatori è costituita da 2 specialisti in Chirurgia Generale, 4 specialisti in Medicina Interna e Geriatria (tra cui lo sperimentatore), che hanno collaborato alle valutazioni di follow-up.

2.1. STUDIO CLINICO DI FATTIBILITA'

FASE 1.a

Obiettivi. Valutazione dell'andamento del dolore di grado moderato-severo nel paziente affetto da ulcera cutanea cronica dell'arto inferiore, misurato in termini di

- variazione dell'intensità del dolore percepito in rapporto a scala validata (NRS ¹¹⁷)
- variazione del consumo di analgesici (ossicodone mg/die)

nel breve e medio termine, sia sul campione totale, sia stratificata per etiologia.

Secondariamente sono stati valutati:

- Qualità di vita (SF36 ⁵⁸)
- Evoluzione della lesione cutanea (Area in cm², TIME-H score ¹⁴³, Falanga score ¹¹⁵)
- Incidenza di effetti collaterali da analgesici.

Arruolamento. Sono stati valutati per l'arruolamento i pazienti afferiti all'U.O.A. Diagnosi e Cura Ferite Difficili nel periodo compreso tra Gennaio 2009 e Dicembre 2009 con diagnosi di ulcera cutanea cronica (permanenza della lesione > 6 settimane) dell'arto inferiore ed indicazione a ricovero in elezione per debridement chirurgico ed innesto di sostituti dermici bioingegnerizzati.

Al momento dell'ingresso in reparto di degenza sono stati individuati i pazienti eleggibili allo studio facendo riferimento ai seguenti criteri:

Criteri di inclusione:

- Età ≥ 18 anni
- Ulcera cutanea cronica singola
- Localizzazione: monolaterale di gamba (sede tibiale, poplitea, perimalleolare)
- Superficie minima di lesione 9 cm² (diametro minimo ≥ 3 cm)
- Dolore di grado moderato-severo (NRS ¹⁷ ≥ 5) indipendentemente dalla terapia farmacologica in atto
- Sottoscrizione di consenso informato

Criteri di esclusione:

- Pazienti con segni clinici e/o laboratoristici suggestivi di infezione locale e/o sistemica a partenza dall'ulcera cutanea o di altra origine
- Pazienti affetti da neoplasie attive in fase terminale o insufficienza d'organo tale da motivare una prognosi infausta con sopravvivenza inferiore ai 6 mesi
- Pazienti ritenuti non in grado di offrire adeguata collaborazione o di esprimere personalmente e responsabilmente il consenso (malattie degenerative SNC, deterioramento cognitivo di qualsiasi grado, patologia psichiatrica nota non in compenso, disturbi dell'umore di entità moderato-severa, GCS < 15 ¹⁴⁴) al momento della valutazione iniziale

Hanno comportato l'esclusione in itinere dallo studio:

- Manifestarsi di episodio di delirium durante la degenza (secondo criteri DSM IV e CAM ¹⁴⁵)
- Comparsa di segni e/o sintomi locali e/o sistemici suggestivi per infezione della ferita durante il tempo di osservazione
- Comparsa di segni e/o sintomi locali di intolleranza/allergia a materiale di medicazione
- Scarsa aderenza al protocollo di visite e/o alle prescrizioni terapeutiche
- Riepitellizzazione completa dell'ulcera cutanea (guarigione).

Ai pazienti selezionati è stata richiesta ratifica di consenso informato appositamente redatto e specifico per il trattamento dei dati personali (in conformità alla vigente normativa sulla privacy) e per adesione al protocollo terapeutico previsto dallo studio, specificato in apposita informativa illustrata dallo sperimentatore, quindi consegnata al paziente ed indirizzata al Medico di Medicina Generale curante.

Valutazione iniziale e successivi follow-up.

T0 (giorno 0). La valutazione iniziale è stata effettuata al momento dell'arruolamento, avvenuto il giorno dell'ingresso in reparto, e per ogni paziente sono stati presi in esame:

- dati anagrafici e storia clinica rilevante (anamnesi familiare, fisiologica, patologica, farmacologica)
- diagnosi motivante il ricovero
- obiettività clinica e strumentale (esame obiettivo generale + Body Mass Index; Elettrocardiogramma 12 derivazioni, esame radiologico del torace, ecodoppler arterioso e venoso arti inferiori)
- esami ematochimici: emocromo, VES, PCR; inoltre, di routine al ricovero: funzionalità epatica e renale, elettroliti, assetto lipidico e QPE, coagulazione completa
- stato funzionale (ADL ¹⁴⁶, IADL ¹⁴⁶, Barthel Index ¹⁴⁶)

- stato cognitivo (MMSE ¹⁴⁵) e tono dell'umore (BDI ¹⁴⁵) nell'ambito di valutazione psicologica effettuata da medico specialista volta ad accertare il grado di attendibilità e collaborazione richiesto dai criteri di inclusione ed esclusione
- comorbidità (CIRS – indice di severità IS e indice di comorbidità IC ¹⁴⁶)
- intensità del dolore percepito (NRS ¹¹⁷)
- terapia farmacologica antalgica in atto al momento del ricovero specificando terapia di base e modalità di trattamento del breakthrough pain (principi attivi e posologia)
- registrazione di eventuali effetti collaterali al domicilio direttamente imputabili alla terapia farmacologia antalgica in atto, riscontrati e documentati
- caratteristiche della UCC: localizzazione, dimensioni (misurazione bidimensionale mediante sistema Visitrack-Smith & Nephew S.r.l, Italia), fondo di lesioneⁱ, (TIME-H score ¹⁴³), stadiazione della lesione (Falanga Score ¹¹⁵), imaging fotografico
- qualità della vita (SF-36 ⁵⁸)

T1 (giorno 7). La valutazione ha previsto la registrazione di:

- intensità del dolore percepito (NRS ¹¹⁷)
- terapia farmacologica antalgica in atto (principio attivo e posologia)
- qualità della vita (SF36 ⁵⁸)
- caratteristiche della UCC: localizzazione, dimensioni (misurazione bidimensionale mediante sistema Visitrack-Smith & Nephew S.r.l, Italia), fondo di lesioneⁱ, (TIME-H score ¹⁴³), stadiazione della lesioneⁱⁱ (Falanga Score ¹¹⁵) e imaging fotografico
- comparsa di eventuali effetti collaterali direttamente imputabili alla terapia farmacologia antalgica in atto
- controllo indici di flogosi (emocromo, VES, PCR)

T2 (giorno 14); T3 (giorno 21); T4 (giorno 28); T5 (giorno 120): le valutazioni di follow-up sono state effettuate in corrispondenza delle visite di controllo ambulatoriali con rilevazione di:

- intensità del dolore percepito (NRS ¹¹⁷)

ⁱ TIME H Score: punteggio da 0 a 4 ottenibile dalla somma di sottostime che quantificano fibrotizzazione, infiammazione, macerazione e ritardo di epitelizzazione derivate dall'osservazione del fondo di ferita

ⁱⁱ Falanga score: descrizione con sistema alfa-numerico del fondo di lesione in base alla percentuale di tessuto non vitale presente (crescente da A a D) e alla quantità di essudato prodotto (crescente da 1 a 3).

- terapia farmacologica antalgica in atto (principio attivo e posologia)
- qualità della vita (SF36 ⁵⁸)
- caratteristiche della UCC: localizzazione, dimensioni (misurazione bidimensionale mediante sistema Visitrack-Smith & Nephew S.r.l, Italia), fondo di lesione, (TIME-H score ¹⁴³), stadiazione della lesione (Falanga Score ¹¹⁵) e imaging fotografico
- comparsa di eventuali effetti collaterali direttamente imputabili alla terapia farmacologica antalgica in atto
- controllo indici di flogosi (emocromo, VES, PCR)

Tutte le valutazioni e la raccolta dati sono state effettuate dal personale medico dell'équipe coordinato dallo sperimentatore. Tutti i dati sono stati raccolti e archiviati mediante scheda cartacea appositamente redatta dallo sperimentatore (associata al paziente riportando il solo codice identificativo) e progressivamente trasferiti su supporto elettronico dallo sperimentatore, infine inviati allo Statistico Indipendente che ha proceduto all'analisi dei dati.

Razionalizzazione e gestione della terapia antalgica. All'ingresso tutti i pazienti hanno subito 48 ore di wash-out farmacologico con sospensione degli analgesici abitualmente assunti, e somministrazione di sola Morfina Cloridrato (fiale 10 mg) SC, titolando la dose per far fronte al dolore cronico e post-operatorio (breakthrough pain). In terza giornata è stata intrapresa terapia con ossicodone compresse ogni 12 ore con posologia determinata in base alla dose/die di Morfina Cloridrato somministrata nelle precedenti 24 ore. La posologia di ossicodone è stata variata di massimo 10 mg/5 gg nelle settimane successive, in base alle esigenze del paziente. Per tutto il periodo di osservazione ogni modifica della terapia antalgica è stata prescritta dal medico internista in corso di visita; l'inosservanza delle prescrizioni o l'assunzione di principi attivi analgesici alternativi a quelli proposti ha comportato l'esclusione dallo studio.

Trattamento chirurgico delle lesioni. In seconda giornata di ricovero i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di toelettatura del fondo di lesione e innesto di sostituti dermici bioingegnerizzati single-layer ovverosia privi di supporto in silicone, onde

evitare fenomeni di intolleranza locale (Graftygen Derma, Teva S.r.l., Italia). La procedura chirurgica è stata eseguita con supporto anestesiológico.

Protocollo di medicazione.

Medicazione pre-operatoria. Garza petrolatum con clorexidina + impacco di antisettico a base di ammonio quaternario + bendaggio 2 strati con benda di cotone.

Gradiente di compressione: minimo.

Frequenza sostituzione: 2 volte al dì.

Medicazione post-operatoria. Garza petrolatum a contatto con cute perilesionale e tessuto dermico bioingegnerizzato + medicazione avanzata assorbente priva di metalli + bendaggio interno con benda di cotone + bendaggio esterno con benda a stretch medio (fissativo).

Gradiente di compressione: minimo.

Frequenza sostituzione: ogni 7 giorni

Medicazione ai follow-up. Garza petrolatum a contatto con fondo di lesione + medicazione avanzata assorbente priva di metalli + bendaggio strato interno con benda di cotone + bendaggio esterno con benda a stretch medio (fissativo).

Gradiente di compressione: variabile in base all'etiologia dell'ulcera

Frequenza sostituzione: ogni 2-5 giorni in base all'entità dell'essudazione a cura del caregiver.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata svolta da tecnico statistico indipendente presso ASVAPP.

Gestione e manutenzione del database sono state eseguite in ambiente MySQL (MySQL community server 5.5.21 gestito con HeidiSQL 7.0.0.4051 32bit per Windows).

Le elaborazioni dei dati per analisi statistiche sono state svolte utilizzando il software Stata SE 10.0 per Windows.

I risultati sono stati riportati e resi disponibili su Excel 2007 (Windows).

L'analisi monovariata è stata effettuata utilizzando il T-test per le variabili continue.

Nell'elaborato non vengono presentate analisi multivariate ed i risultati riportati sono stati ottenuti senza ricorrere all'utilizzo di regressioni lineari o logistiche.

2.2. STUDIO CLINICO DI FATTIBILITA'

FASE 1.b

Obiettivi. Verificare la validità della T.E.N..S sottosogliare come Mock Treatment e la sua indistinguibilità dall'elettrostimolazione mediante F.R.E.M.S.TM ai fini del mantenimento del doppio cieco.

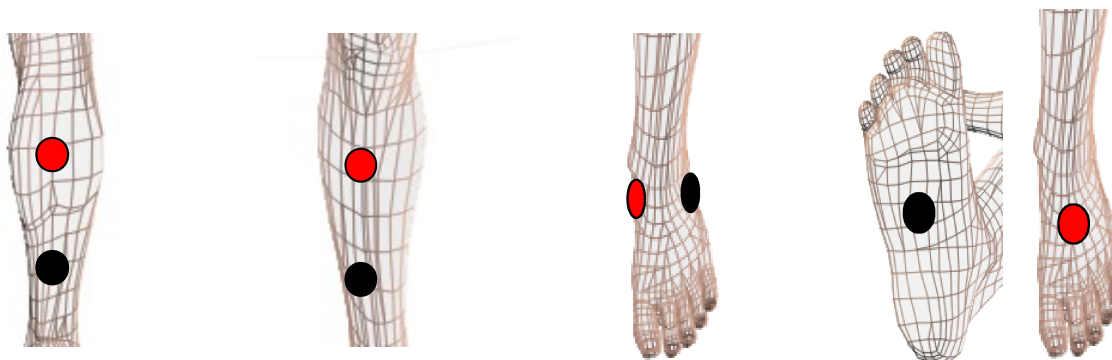
Arruolamento. Sono stati reclutati 20 volontari tra i pazienti ricoverati nei mesi di Maggio e Giugno 2010 con diagnosi di ulcera cutanea cronica (permanenza della lesione > 6 settimane) dell'arto inferiore ed indicazione a ricovero in elezione per debridement chirurgico ed innesto di sostituti dermici bioingegnerizzati. Sono stati esclusi i pazienti che presentavano potenziali controindicazioni a trattamento di elettrostimolazione, quali:

- stato di gravidanza sospetto o accertato
- presenza di neurostimolatori/PM temporanei o permanenti/ defibrillatori impiantabili
- anamnesi positiva per comizialità

Procedura di trattamento. Gli stimoli vengono trasmessi alla cute tramite elettrodi monouso autoadesivi applicati alle estremità degli arti inferiori, in posizione variabile a seconda della localizzazione della UCC. Gli elettrodi vengono applicati in una porzione di tessuto sana e asciutta rispettando le sequenza dei canali di stimolazione (Figura 13), rispettando la polarità degli elettrodi. Il posizionamento è stato mantenuto per tutti i soggetti studiati.

Figura 13. Canali di stimolazione

Canale 1	Canale 2	Canale 3	Canale 4
<i>STIMOLAZIONE POPLITEA</i>	<i>STIMOLAZIONE ARTERIA TIBIALE</i>	<i>STIMOLAZIONE MALLEOLARE</i>	<i>DORSO E PIANTA DEL PIEDE</i>
scegliere due coppie di elettrodi ed applicarli bilateralmente al poplite posizionando l'elettrodo rosso sul ventre muscolare e quello nero sull'inserzione muscolo-tendinea	scegliere due coppie di elettrodi ed applicarli su entrambe le gambe, posizionante l'elettrodo rosso in posizione prossimale e quello nero in posizione distale	scegliere due coppie di elettrodi ed applicarne ognuna sotto ogni malleolo, posizionando l'elettrodo rosso sotto il malleolo interno e quello nero sotto il malleolo esterno	scegliere due degli coppie di elettrodi ed applicarne ognuna su ogni piede, posizionando l'elettrodo rosso sul dorso e quello nero sulla pianta



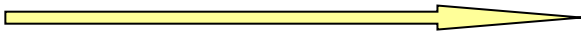
Modalità di svolgimento del test.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a 4 sedute di elettrostimolazione, ciascuna della durata di 30 minuti, con intervallo libero massimo di 12 ore. Ad ogni paziente è stata assegnata una CARD TRATTAMENTO che inserita nel device del Neuromodulatore Aptiva™ (Lorenz Biotech S.p.a, Italia), era programmata per erogare 2 cicli di elettrostimolazione F.R.E.M.S.™ e due cicli di Mock Treatment (T.E.N.S. a frequenza fissa 920 Hz, duty cycle del 50%: Ton = 540 us con applicazione di un fattore di attenuazione pari a 250/300 al valore impostato di ampiezza dell'impulso), quest'ultimo supposto inefficace dal punto di vista antalgico sulle lesioni oggetto di studio.

L'ordine con cui venivano erogate le sedute era variabile secondo quattro possibili schemi illustrati di seguito (Tab. 5).

Tabella 5. Test di identificabilità del Mock Treatment

Paziente	Seduta 1	Seduta 2	Seduta 3	Seduta 4	TEST
01	FREMS	MOCK	FREMS	MOCK	
02	MOCK	MOCK	FREMS	FREMS	
03	FREMS	FREMS	MOCK	MOCK	
04	MOCK	FREMS	MOCK	FREMS	



I pazienti erano stati informati preventivamente del fatto che avrebbero ricevuto due diversi tipi di trattamento, in sequenza variabile.

In terza giornata al paziente veniva richiesto di identificare la sequenza dei trattamenti ricevuti in base ad eventuali riscontri soggettivi.

2.3. STUDIO CLINICO DI EFFICACIA FASE 2

Descrizione. Studio clinico monocentrico, randomizzato, placebo-controllato, condotto in doppio cieco.

Obiettivi. Valutazione dell'effetto dell'elettrostimolazione mediante F.R.E.M.S.TM sul dolore moderato-severo nel paziente affetto da ulcera cutanea cronica dell'arto inferiore, misurato in termini di

- variazione dell'intensità del dolore percepito in rapporto a scala validata (NRS ¹⁷)
- variazione del consumo di analgesici

nel breve e medio termine.

Secondariamente è prevista la valutazione:

- Qualità di vita (SF36 ⁵⁸)
- Evoluzione della lesione cutanea (Area in cm², TIME-H score ¹⁴³, Falanga score ¹¹⁵)
- Incidenza di effetti collaterali da F.R.E.M.S.TM
- Incidenza di effetti collaterali da analgesici

Arruolamento. I pazienti eleggibili allo studio verranno individuati facendo riferimento ai criteri già delineati nelle pagine precedenti. Allo stesso modo i criteri di esclusione in itinere saranno gli stessi applicati nella fase 1.

E' prevista ratifica di consenso informato appositamente redatto e specifico per il trattamento dei dati personali (in conformità alla vigente normativa sulla privacy) e per adesione al protocollo terapeutico previsto dallo studio, specificato in apposita informativa illustrata dallo sperimentatore, da consegnarsi al paziente ed indirizzata al Medico di Medicina Generale curante.

Valutazione iniziale e successivi follow-up. Verrà eseguita in base allo schema già predisposto in corso di fase 1. In particolare, tutte le valutazioni e la raccolta dati saranno effettuate dal personale medico dell'équipe coordinato dallo sperimentatore. L'esecuzione del ciclo di ES verrà gestita da personale infermieristico di reparto specificamente addestrato (diverso dallo sperimentatore). Tutti i dati verranno raccolti e archiviati mediante scheda cartacea appositamente redatta dallo sperimentatore (associata al paziente riportando il solo codice identificativo presente sulla card trattamento) e progressivamente trasferiti su supporto elettronico dallo sperimentatore. Terminato il trattamento le card corredate dal codice identificativo-paziente saranno inviate ad Istituto Indipendente che provvederà all'apertura del cieco e alla trasmissione dei dati a Statistico Indipendente.

Randomizzazione e protocollo di elettrostimolazione. Lo sperimentatore avrà a disposizione 60 CARD TRATTAMENTO eroganti F.R.E.M.S.TM e 60 CARD TRATTAMENTO eroganti Mock Treatment, indistinguibili all'osservazione.

All'ingresso (T0) ad ogni paziente arruolato verrà attribuita casualmente una CARD TRATTAMENTO, che verrà immediatamente contrassegnata con il codice identificativo riportato anche sulla scheda di raccolta dati. La CARD TRATTAMENTO, inserita nella torre del Neuromodulatore Aptiva (Lorenz Biotech S.p.A., Italia), è programmata per erogare un ciclo di elettrostimolazione costituito

- da sequenze F.R.E.M.S.TM (setting F.R.E.M.S.)

oppure

- da sequenze T.E.N.S. a frequenza sottosogliare (setting MOCK TREATMENT), ritenuto inefficace dal punto di vista antalgico sulle lesioni oggetto di studio.

Tutti i pazienti, indipendentemente dal setting di cura, riceveranno il previsto trattamento di elettrostimolazione secondo un identico protocollo, costituito da quattordici sedute di 30 minuti somministrate 2 volte al dì in sette giorni (tempo di ricovero). L'erogazione della stimolazione F.R.E.M.S.TM /Mock Treatment è interattiva, e prevede cioè la partecipazione del paziente che è chiamato a regolare, secondo la sua specifica soglia di sensibilità, l'intensità di stimolazione all'inizio della seduta e periodicamente durante il ciclo. Tale procedura, assistita dal personale infermieristico di reparto, avverrà con le medesime modalità indipendentemente dal tipo di trattamento somministrato, permettendo quindi di mantenere la sperimentazione in doppio cieco durante tutto il protocollo di applicazione.

Razionalizzazione e gestione della terapia antalgica

Vedi capitolo precedente

Trattamento chirurgico delle lesioni

Vedi capitolo precedente

Protocollo di medicazione

Vedi capitolo precedente

Analisi statistica

Vedi capitolo precedente

3.

RISULTATI

3.1 FASE 1. a: OSSERVAZIONI ALL'ARRUOLAMENTO

Nell'arco temporale di 12 mesi sono stati esaminati per il reclutamento 810 pazienti affetti da UCC singola, localizzata agli arti inferiori, comportante dolore moderato-severo descritto da un valore di NRS ≥ 5 . Tra questi sono stati esclusi: 415 pazienti (59.6%) portatori di infezione locale e/o sistemica (causa diretta e modificabile di dolore), 221 pazienti (31.7%) giudicati non in grado di fornire adeguata compliance al protocollo di studio, 36 pazienti (5.2%) affetti da patologia sistemica in fase terminale, e infine 24 pazienti (3.5%) in quanto affetti da decubiti di gamba in paraplegia.

Il campione selezionato risulta quindi costituito da 114 pazienti (14.1% della popolazione esaminata). Nonostante l'età media riscontrata fosse elevata (75.0 ± 13.0 anni), i pazienti presentavano buone performances funzionali e cognitive, BMI nella norma, medio indice di comorbilità e basso indice di severità alla CIRS (Tab. 6).

Tabella 6. Baseline: caratteristiche generali della popolazione

CARATTERISTICHE		POPOLAZIONE ARRUOLATA (N=114)
Età _ anni	Media \pm DS	75.0 \pm 13.0
	I.Range	39.0-92.0
	≥ 75 aa _ n° (%)	78/114 (68.4)
Sesso	Femmine _ n° (%)	66/114 (57.9)
BMI _ kg/(m) ²	Media \pm DS	23.0 \pm 4.8
	I.Range	20.1 – 28.7
Comorbilità	CIRS (IS)	1.7 \pm 0.9
	CIRS (IC)	4.1 \pm 1.6
Autonomia funzionale	Barthel Index	91 \pm 11
	ADL	5.3 \pm 1.0
	IADL	12.0 \pm 3.0
Cognitività	MMSE	29 \pm 1.4
	MIC _ n° (%)	0/114 (-)
	Demenza _ n° (%)	0/114 (-)
NRS (score 0-10)	Media \pm DS	7.1 \pm 1.8
QoL SF_36	Media \pm DS	38.0 \pm 11.0

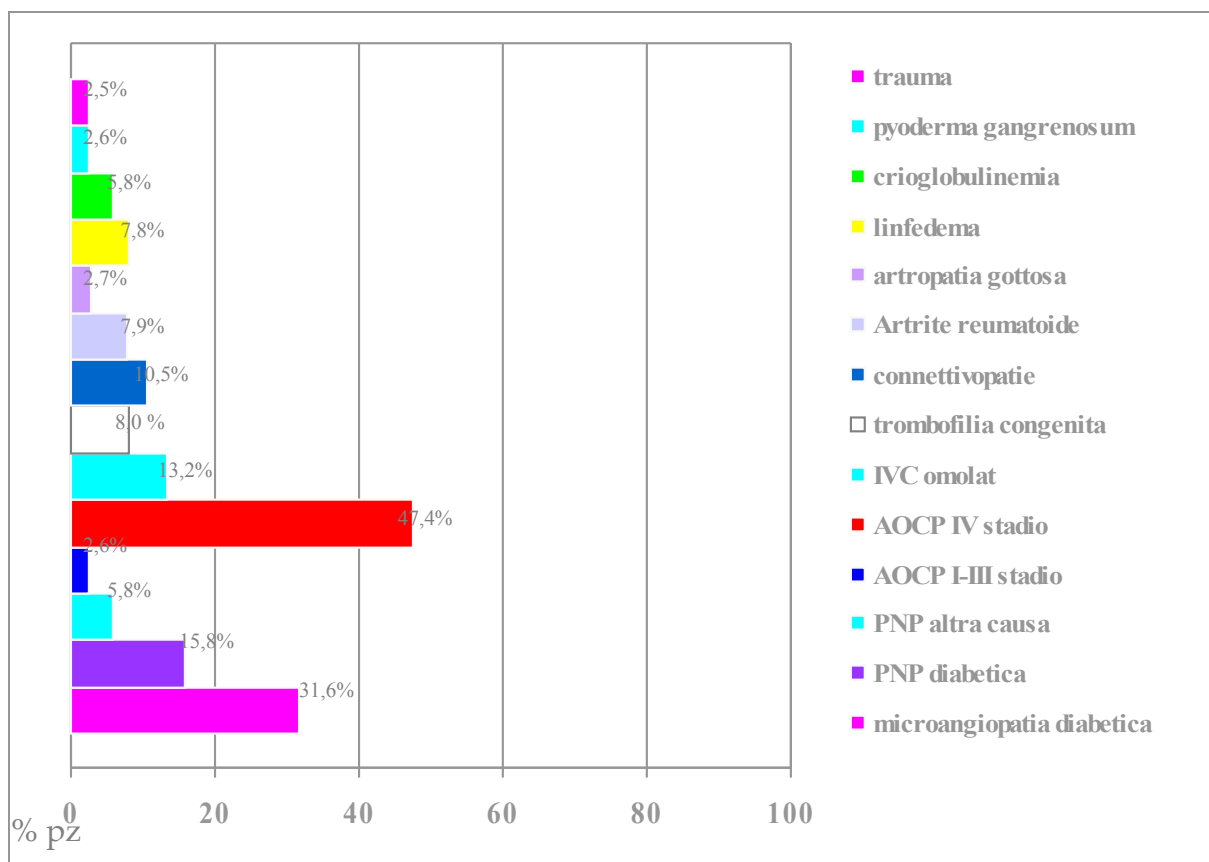
Le lesioni cutanee presentano estensione estremamente variabile ($61.0 \pm 90.0 \text{ cm}^2$), fondo di ferita fibrinoso/necrotico in varia proporzione debolmente colonizzato nella totalità dei casi in assenza tuttavia di segni di infezione locali e/o sistemici (Tab. 7).

Tabella 7. Baseline: caratteristiche delle Ulcere Cutanee Croniche (UCC)

CARATTERISTICHE	
Localizzazione	
AI dx_ n° (%)	38/114 (26.4%)
Superficie di lesione (cm ²)	
Media \pm DS	61 \pm 90
TIME- H (Score 0-4)	
Media \pm DS	2.7 \pm 0.5

L'etiopatogenesi delle lesioni è diversificata data anche la vastità del campione analizzato: tuttavia, in accordo con i dati epidemiologici (vedi cap 1.2.1), tra le patologie ricorrenti nei pazienti affetti da UCC mostrano particolare rilevanza l'arteriopatia obliterante periferica, la microangiopatia diabetica associata a polineuropatia, l'insufficienza venosa cronica, le connettivopatie (queste ultime sempre associate ad altra patologia corresponsabile dell'insorgenza dell'ulcera) (Fig. 14).

Figura 14. Baseline: prevalenza di patologia correlata all'UCC



Il dolore percepito è di grado severo (NRS medio 7.1 ± 1.8), associato a basso indice di qualità di vita (SF-36 medio 38 ± 11.0) e a notevole consumo di analgesici (Tab. 6). Il 52.6 % del campione utilizzava già al domicilio oppioidi in monoterapia o in associazione a FANS, adiuvanti o paracetamolo, il 32.5% ricorreva ad analgesici non-oppioidi, mentre ben il 14.9% dei pazienti non assumeva alcuna terapia (Tab. 8 e 8 bis). Il consumo medio di analgesici si attestava intorno ad 1,4 farmaci pro-capite cui si aggiungeva in media almeno un altro principio attivo per il trattamento del breakthrough pain (Tab. 9).

Tabella 8. T0: schemi di terapia antalgica in atto al reclutamento

TERAPIA DI BASE	POPOLAZIONE ARRUOLATA (N=114)
Oppioide (monoterapia/associazione) _ n° (%)	60/114 (52.6)
Oppioide monoterapia	22/114 (19.3)
Oppioide ass. a FANS	11/114 (9.6)
Oppioide ass. ad adiuvante	10/114 (8.8)
Oppioide ass. a paracetamolo	17/114 (14.9)
Analgesici non oppioidi _ n° (%)	37/114 (32.5)
FANS monoterapia	21/114 (18.4)
Adiuvante monoterapia	6/114 (5.3)
Paracetamolo monoterapia	10/114 (8.8)
Nessuna terapia _ n° (%)	17/114 (14.9)

Tabella 8 bis. T0: terapia antalgica in atto al reclutamento

PRINCIPIO ATTIVO	POPOLAZIONE ARRUOLATA (N=114)
Oppioidi _ n° (%)	60/114 (52.6)
Tramadolo	5/114 (4.4)
Codeina	17/114 (14.9)
Ossicodone	18/114 (15.8)
Morfina solfato	6/114 (5.3)
Fentanyl TD	14/114 (12.3)
Aiuvanti _ n° (%)	16/114 (14.0)
Pregabalin	7/114 (6.1)
Gabapentin	2/114 (1.7)
Prednisone	7/114 (6.1)
FANS _ n° (%)	32/114 (28.1)
Diclofenac	6/114 (5.3)
Ibuprofene	5/114 (4.4)
Indometacina	3/114 (2.6)
Ketorolac	10/114 (8.8)
Nimesulide	8/114 (7.0)
Paracetamolo _ n° (%)	27/114 (23.7)

Tabella 9. T0: Terapia antalgica di base e trattamento del breakthrough pain

PAZIENTI IN TERAPIA ANTALGICA CONTINUATIVA (N=97)	
Analgesici pro capite (terapia di base) * _M ± DS	1.4 ± 0.6
Analgesici aggiuntivi pro capite (breakthrough pain)** _M ± DS	1.0 ± 0.0
Terapia del breakthrough pain _ n° (%)	
FANS	68/97 (70.1)
Paracetamolo	12/97 (12.4)
Dose supplementare terapia di base ***	17/97 (17.5)
Altro	0/97 (-)

* farmaci assunti continuativamente secondo prescrizione medica

** farmaci assunti saltuariamente per breakthrough pain in aggiunta alla terapia antalgica di base

*** aumento della posologia del farmaco di base autogestito

Gli schemi terapeutici in atto al momento del reclutamento risultavano gravati da frequenti collateralità (Tab. 10-13; Fig. 15 e 16).

Tabella 10. T0: effetti collaterali maggiori e minori correlati all'uso di oppioidi

EFFETTI COLLATERALI	POPOLAZIONE IN TERAPIA CON OPIOIDI (N=60)
Molto comuni > 10 % _ n° (%)	
Prurito	2/60 (3.3)
Nausea	19/60 (31.7)
Secchezza delle fauci/ disgeusia	7/60 (11.7)
Emesi	7/60 (11.7)
Stipsi	46/60 (76.7)
Cefalea	3/60 (5.0)
Vertigine	8/60 (13.3)
Iporessia	28/60 (46.7)
Comuni 1-10%_ n° (%)	
Addominalgie	1/60 (1.7)
Spasmi biliari	1/60 (1.7)
Rallentamento ideo-motorio/ confusione	14/60 (23.3)
Insoliti 0.1-1%_ n° (%)	
Depressione tono dell'umore	7/60 (11.7)
Delirium /fenomeni allucinatori	12/60 (20.0)
Insonnia, sogni anomali	8/60 (13.3)
Rialzo enzimi epatici	5/60 (8.3)
Subocclusione intestinale	10/60 (16.7)
Agitazione, tremori	2/60 (3.3)
Orticaria/angioedema	1/60 (1.7)
Rari < 0.1%_ n° (%)	
Comizialità	- (0)
Ipotensione	3/60 (5.0)
Turbe del ritmo cardiaco	- (0)
Sordità/tinnito	- (0)
Necrosi dermo-epidermica	- (0)
Anafilassi	- (0)

Figura 15. Effetti collaterali comuni da oppioidi

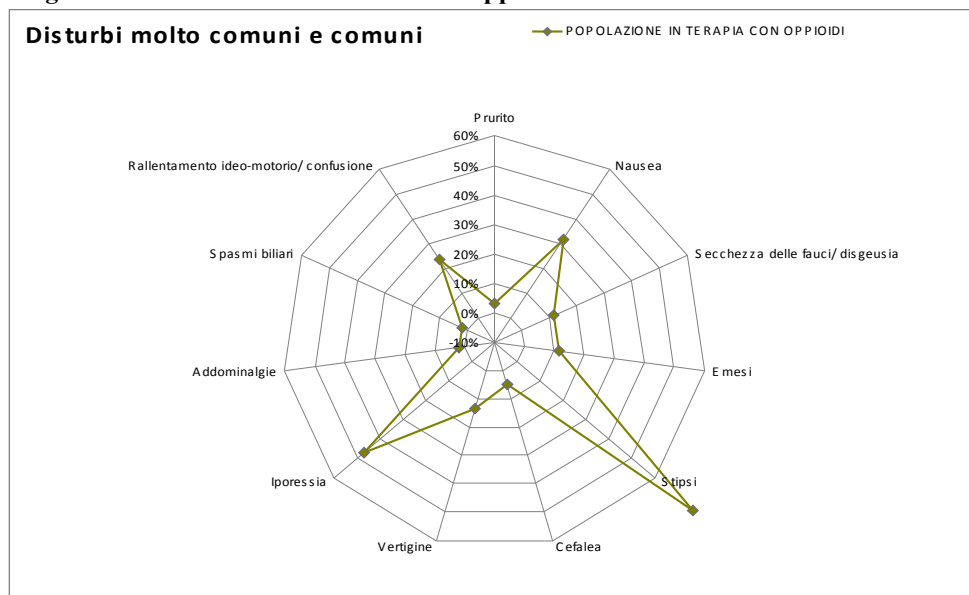
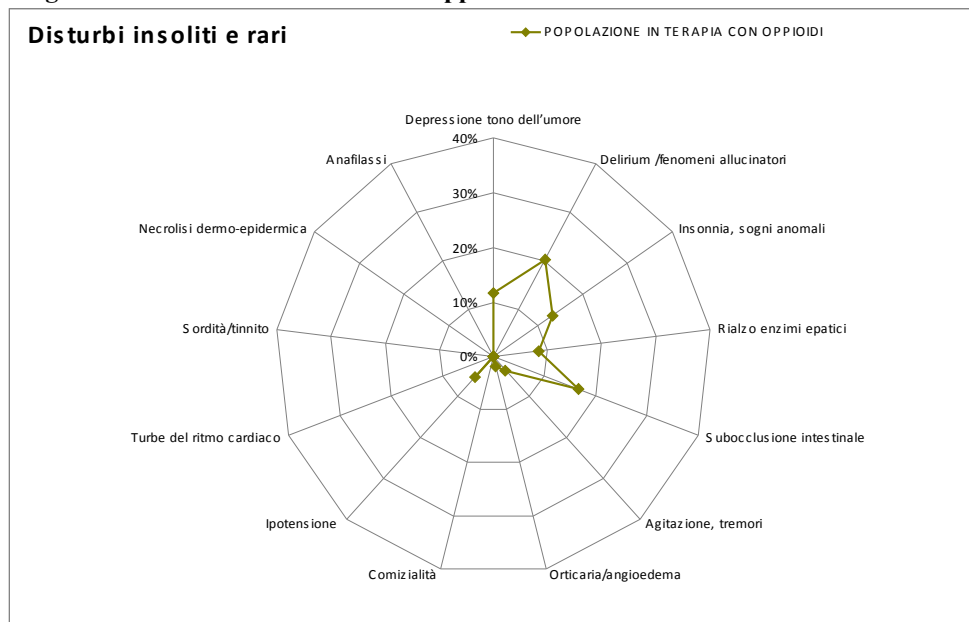


Figura 16. Effetti collaterali rari da oppioidi



Tutti coloro che assumevano oppioidi hanno segnalato, alla valutazione iniziale, almeno un evento avverso di entità lieve, moderata o severa verificatosi al domicilio, direttamente correlato alla terapia in atto, con una media di 3 disturbi pro capite; solo nel 3.3% dei casi è stato necessario l'accesso a servizio medico d'urgenza (DEA). Nel 24.5% dei casi tali collateralità erano attribuibili a sovradosaggio o accumulo del farmaco, nel 18.6% dei casi ad interazione farmacologica (Tab. 11).

Tabella 11. T0: eventi avversi correlati all'uso di oppioidi

EVENTI AVVERSI SEGNALATI AL DOMICILIO (N=184)	
N° Eventi avversi pro capite * $\bar{M} \pm DS$	3.1 \pm 0.4
Gravità eventi avversi_ n° (%)	
Lieve entità*	170/184 (92.4)
Media entità**	8/184 (4.3)
Grave entità***	6/184 (3.3)
Eventi attribuibili a sovradosaggio o accumulo/eventi segnalati_ n° (%)	45/184 (24.5)
Eventi attribuibili ad interazione farmacologia/ eventi segnalati_ n° (%)	31/184 (16.8)

* tollerati senza necessità di intervento medico

** superati con intervento medico

*** motivanti accesso in DEA

Tra coloro che assumevano FANS al domicilio, circa il 60% ha documentato all'ingresso nello studio eventi avversi di entità moderata o grave, che hanno necessitato di intervento medico urgente; il 45.2% di tali eventi era motivato da sovradosaggio del farmaco assunto, mentre nel 29.0 % dei casi veniva riscontrata incompatibilità con la terapia di base assunta dai pazienti per altra patologia (più frequentemente inibitori delle cicloossigenasi o anticoagulanti orali in prevenzione primaria o secondaria). Nessuno dei pazienti con collateralità lievi o moderate aveva interrotto la terapia (Tab. 12 e 13).

Tabella 12. T0: effetti collaterali maggiori e minori correlati all'uso di FANS

EFFETTI COLLATERALI	POPOLAZIONE IN TERAPIA CON FANS (N=32)
Molto comuni > 10 %_ n° (%)	
Nausea	20/32 (62.5)
Vomito	5/32 (15.6)
Dispepsia	3/32 (9.4)
Addominalgie	1/32 (3.1)
Diarrea	1/32 (3.1)
Comuni 1-10%_ n° (%)	
Prurito	1/32 (3.1)
Rash cutaneo	5/32 (15.6)
Ulcera peptica	4/32 (12.5)
Rialzo enzimi epatici	2/32 (6.2)
Sanguinamento gastrointestinale	7/32 (21.9)
Insoliti 0.1-1%_ n° (%)	
Perforazione gastroduodenale	1/32 (3.1)
Rialzo valori pressori	3/32 (9.4)
Insufficienza renale acuta su cronica	8/32 (25.0)
Rari < 0.1%_ n° (%)	
Turbe della crasi ematica	1/32 (3.1)
Broncospasmo	1/32 (3.1)
iperkaliemia	- (0)
Vertigine	- (0)
Turbe della vista/udito	- (0)
Ittero colestatico	1/32 (3.1)
Necrosi dermo-epidermica	1/32 (3.1)
Anafilassi	
Collateralità da sovradosaggio/accumulo_ n° (%)	19/32 (59.4)
Collateralità da interazione farmacologica_ n° (%)	10/32 (31.2)

Tabella 13. T0: eventi avversi correlati all'uso di FANS

EVENTI AVVERSI SEGNALATI AL DOMICILIO (N=62)	
N° Eventi avversi pro capite * $\bar{M} \pm DS$	1.9 \pm 0.1
Gravità eventi avversi_ n° (%)	
Lieve entità*	25/62 (40.3)
Media entità**	12/62 (19.3)
Grave entità***	25/62 (40.3)
Eventi attribuibili a sovradosaggio o accumulo/eventi segnalati_ n° (%)	28/62 (45.2)
Eventi attribuibili ad interazione farmacologia/ eventi segnalati_ n° (%)	18/62 (29.0)

* tollerati senza necessità di intervento medico

** superati con intervento medico

*** motivanti accesso in DEA

3.2. FASE 1. a: OSSERVAZIONI AL FOLLOW UP

3.2.1 Evoluzione del dolore percepito.

A sette giorni (T1) dall'arruolamento, il dolore percepito è risultato diminuito, con valori di elevata significatività statistica, e si è mantenuto sostanzialmente in un range di entità lieve per tutta la durata del follow up (Tab. 14 e 14 bis).

Tabella 14. Variazioni del dolore percepito (NRS) rispetto al baseline

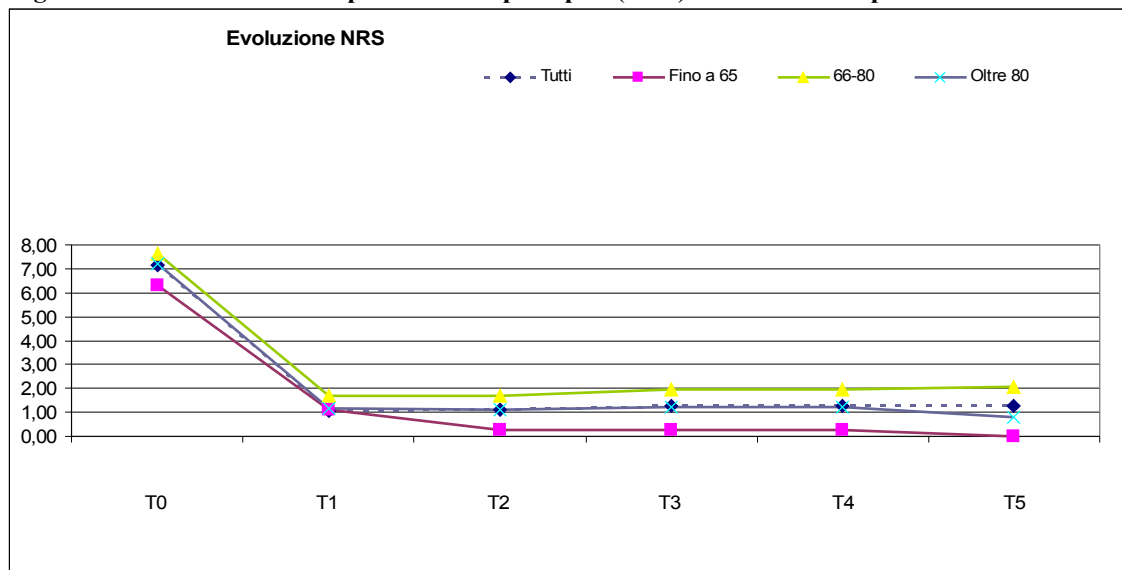
Follow-up	NRS	p value rispetto al Baseline (T0)
T0 (n. = 114)	7,13 ±1,79	-
T1 (n. = 106)	1,07±1,58	<0.0001
T2 (n. = 99)	1,11±1,61	<0.0001
T3 (n. = 97)	1,27±2,05	<0.0001
T4 (n.= 97)	1,27±2,05	<0.0001
T5 (n. = 56)	1,25±2,02	<0.0001

Tabella 14 bis. Dolore percepito (NRS) all'ultimo follow-up (120 gg) rispetto al baseline

	Δ NRS	p value
T5 (N=56) vs T0 (N=114)	-5,39±1,91	<0.0001

Stratificazione per fasce d'età. Eseguendo una stratificazione per fasce di età dei rilievi effettuati circa il dolore percepito è emerso che non vi sono differenze statisticamente significative tra i vari sottogruppi; in particolare si nota come l'andamento del dolore nel grande anziano sia sovrapponibile a quello dell'intero campione (Fig. 17).

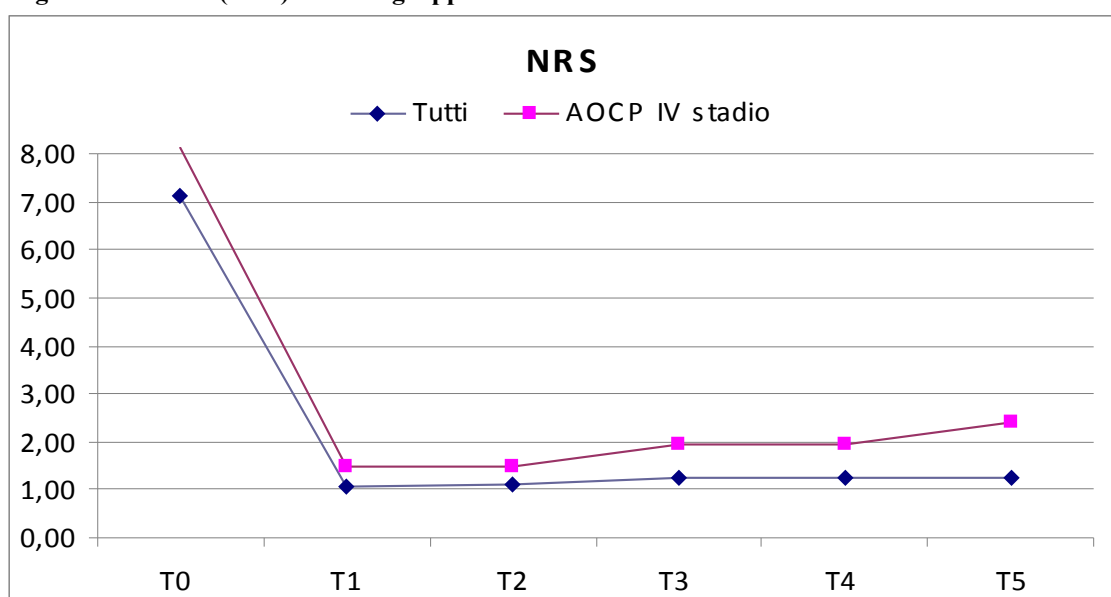
Figura 17. Variazione nel tempo del dolore percepito (NRS): stratificazione per età



Stratificazione per etiologia. E' stata eseguita una stratificazione per etiologia selezionando i pazienti con un'unica patologia diagnosticata a cui fosse ascrivibile l'origine dell'ulcera (escludendo quindi tutti i pazienti con diagnosi di ulcera "mista").

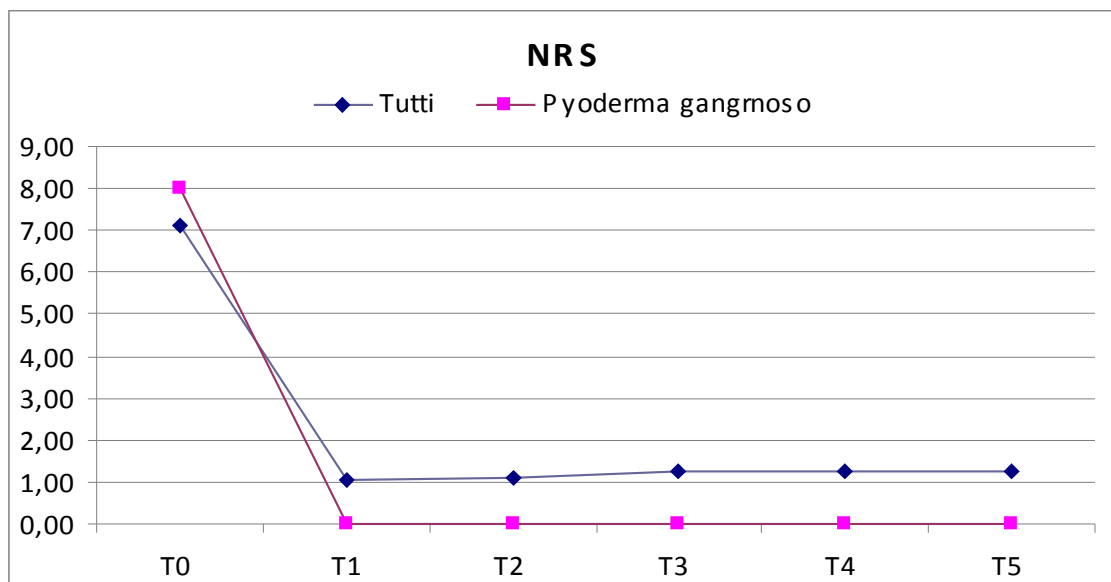
Abbiamo analizzato la sottopopolazione dei pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica IV stadio (N=35) in assenza di altra patologia ulcerogena nota, ed è stato osservato come il dolore percepito da tali pazienti risulti più elevato rispetto al campione completo (N=114), costantemente, da T0 a T5 (Fig. 18), sebbene con valori che non raggiungono la significatività statistica.

Figura 18. Dolore (NRS) nel sottogruppo AOCP IV stadio



I soli 3 pazienti affetti da Pyoderma Gangrenosum, con i limiti dati dall'esiguità del campione (dovuta alla rarità della patologia), all'arruolamento presentano dolore più severo della media; tuttavia anch'essi rispondono adeguatamente al trattamento, con una significativa riduzione del dolore già a partire da T1 fino a T5 (Fig. 19).

Figura 19. Dolore (NRS) nel sottogruppo Pyoderma Gangrenosum



Tutti gli altri sottogruppi analizzati, presentano dolore di grado inferiore rispetto alla media del campione, seppure con valori che non raggiungono la significatività statistica, durante tutto il periodo di osservazione (Figg. 20 - 23).

Figura 20. Dolore (NRS) nel sottogruppo insufficienza venosa cronica (IVC)

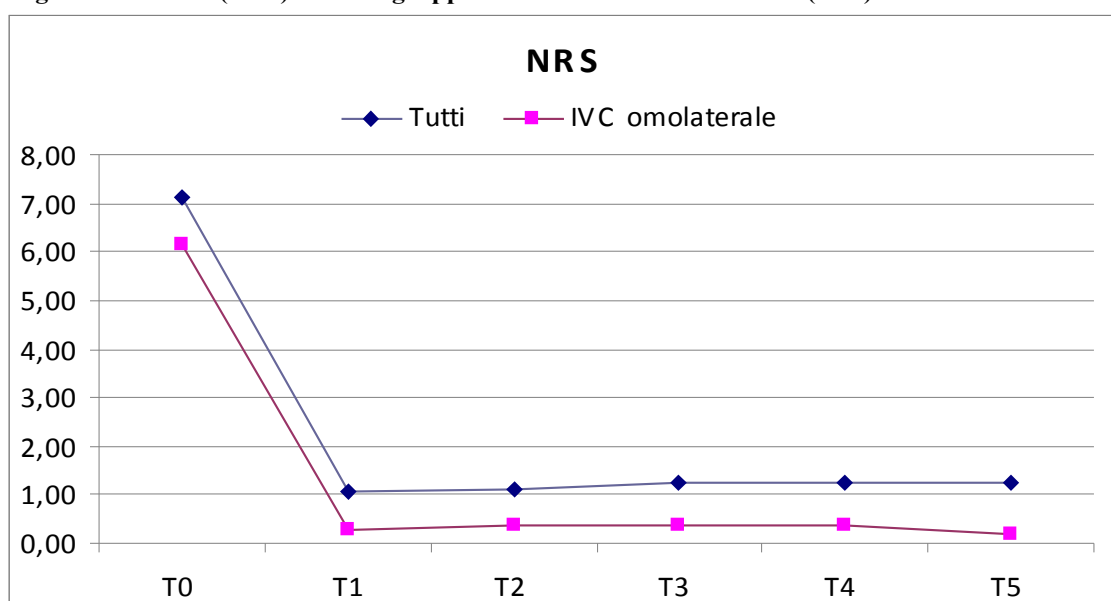


Figura 21. Dolore (NRS) nel sottogruppo IVC associata a trombofilia congenita

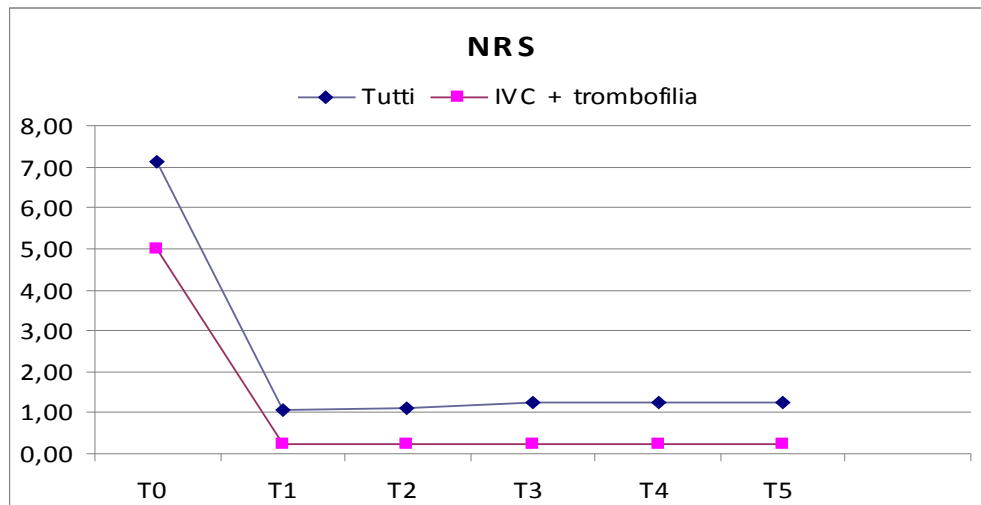


Figura 22. Dolore (NRS) nel sottogruppo diabete tipo II complicato da polineuropatia

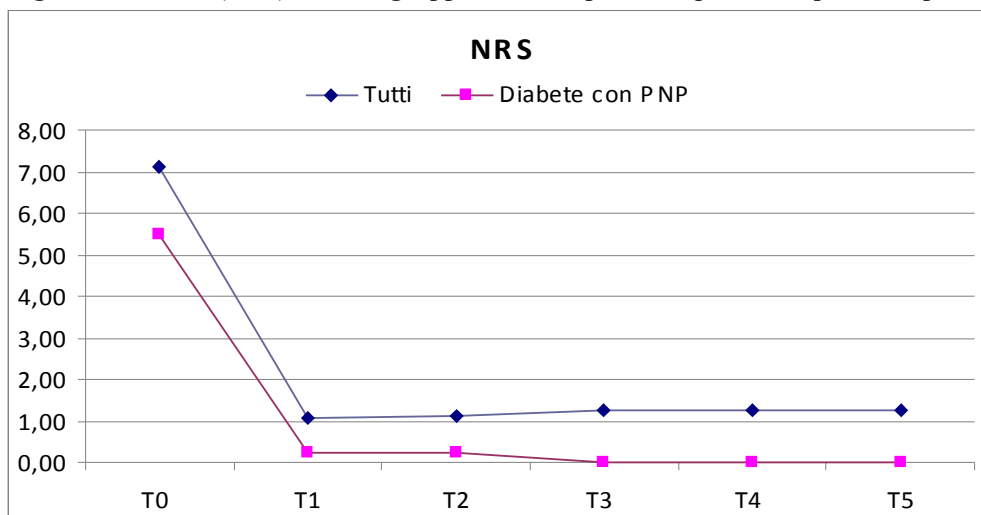
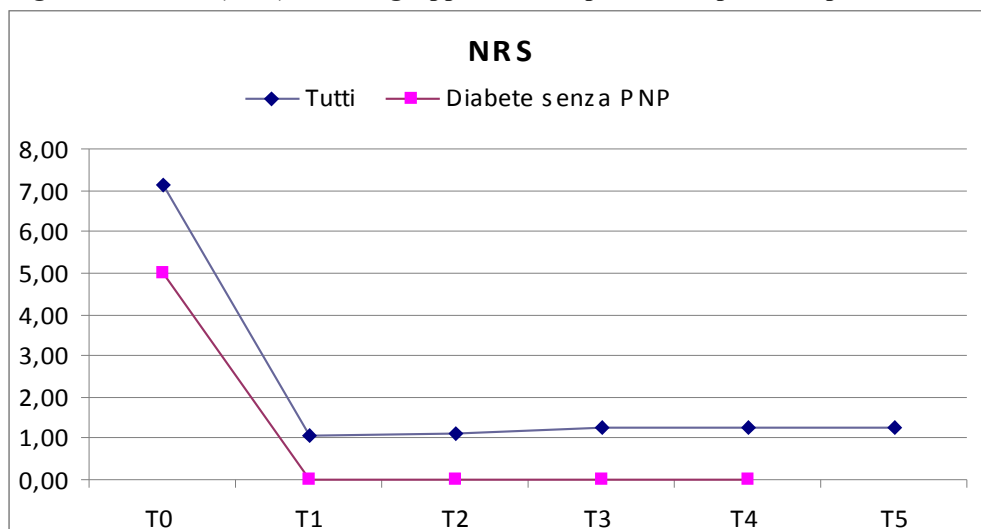


Figura 23. Dolore (NRS) nel sottogruppo diabete tipo II senza polineuropatia



3.2.2 Evoluzione del consumo di ossicodone.

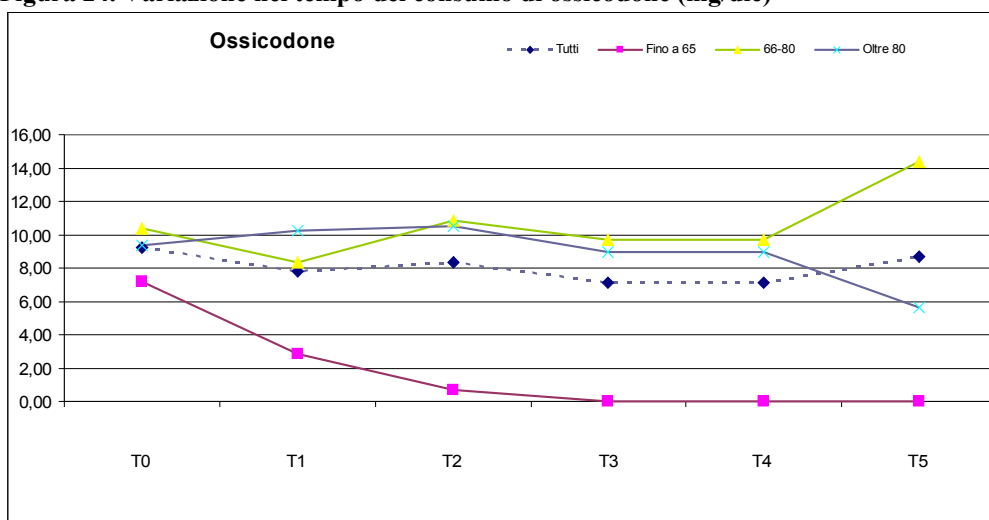
La diminuzione statisticamente significativa del dolore percepito misurata con NRS, si è accompagnata ad una evoluzione del consumo di analgesici (espresso in mg ossicodone/die). Tuttavia le variazioni riscontrabili ad ogni follow-up rispetto al baseline, non raggiungono la significatività statistica: tale dato va inteso come un susseguirsi di oscillazioni dovute all'eterogeneità etiopatologica (Tab. 15).

Tabella 15. Variazioni nel tempo del consumo di ossicodone (mg/die)

Follow-up	Consumo medio di ossicodone	p value rispetto al baseline (T0)
T0 (n. = 114)	9,21±13,26	-
T1 (n. = 106)	7,78±7,53	n.s.
T2 (n. = 99)	8,33±10,95	n.s.
T3 (n. = 97)	7,11±11,22	n.s.
T4 (n.= 97)	7,11±11,29	n.s.
T5 (n. = 56)	8,66±14,39	n.s.

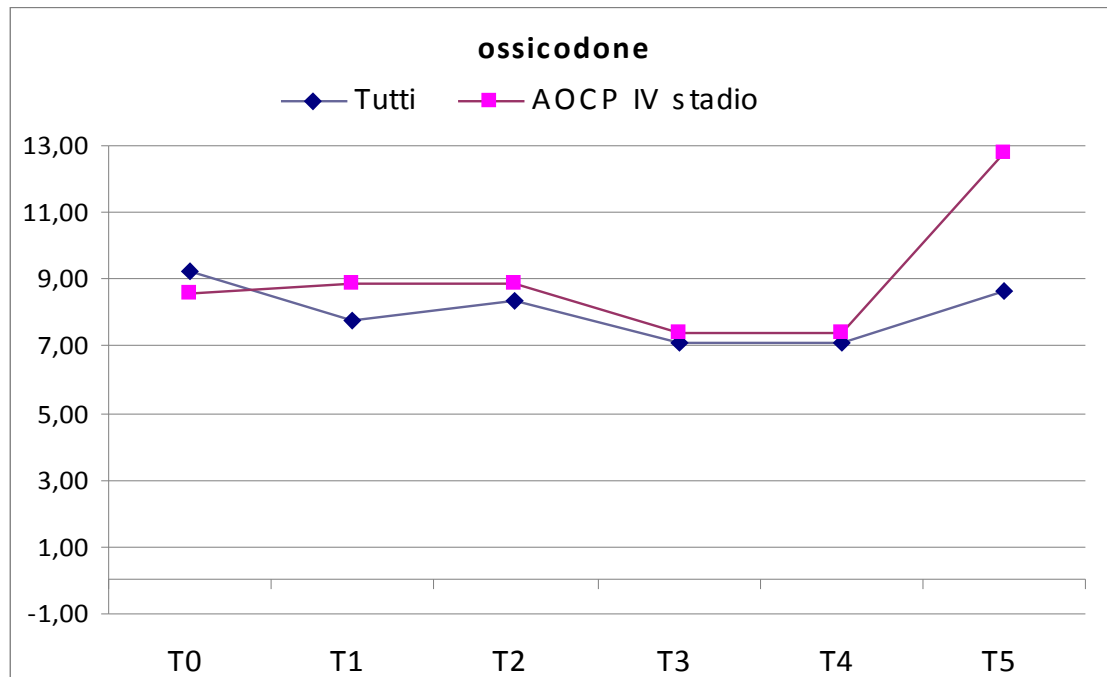
Stratificazione per fasce d'età. Scomponendo l'analisi delle osservazioni effettuate mediante la stratificazione per età, si rileva che la fascia di età inferiore a 65 anni è caratterizzata sia da una pronta riduzione del dolore sia da uno svezzamento precoce dagli analgesici, evidente già al primo follow-up ($p < 0.05$). Per tutte le altre fasce d'età la riduzione del dolore osservata era accompagnata da un mantenimento di dosi sostanzialmente invariate di ossicodone (Fig. 24). Il diverso andamento osservato nel gruppo di pazienti con età < 65 anni rispetto agli altri gruppi non raggiunge la significatività statistica a nessuno dei follow-up.

Figura 24. Variazione nel tempo del consumo di ossicodone (mg/die)



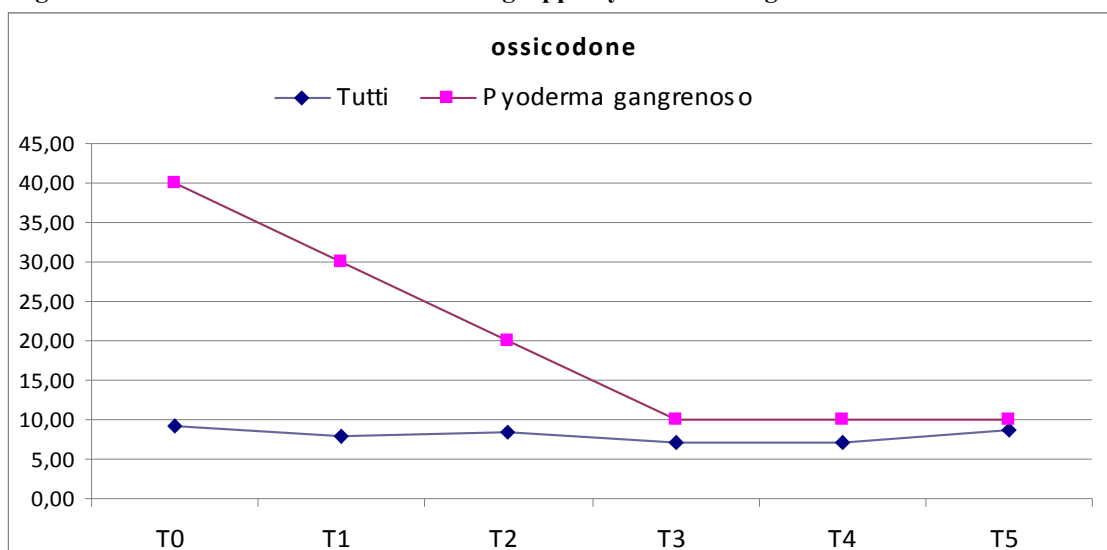
Stratificazione per etiologia. Anche in questo caso, in linea con i procedimenti adottati finora, abbiamo condotto un'analisi per etiologia, considerando l'andamento del consumo di ossicodone in ciascuno dei gruppi precedentemente identificati.

Figura 25. consumo di ossicodone nel sottogruppo AOCP IV stadio



I pazienti affetti da arteriopatia periferica IV stadio necessitano di un elevato consumo di ossicodone per tutto il periodo di osservazione, con una tendenza all'aumento dei dosaggi a lungo termine, per mantenere un adeguato controllo del dolore (Fig.25)

Figura 26. Consumo di ossicodone nel sottogruppo Pyoderma Gangrenosum



I pazienti con Pyoderma Gangrenosum necessitano di dosaggi più elevati della media del campione e di tutti gli altri sottogruppi ed occorre più tempo perché sia possibile ridurre la dose di analgesico necessaria al controllo del dolore. Al T0 la differenza in consumo di ossicodone è statisticamente significativa ($p<0.001$), cosiccome a T1 ($p<0.01$), mentre da T2 a T5 p-value non significativa (Fig. 26).

I pazienti con IVC con e senza trombofilia partono nettamente sottotrattati rispetto alla media, nonostante il dolore percepito richieda dosaggi equiparabili a quelli degli altri gruppi. In entrambe le sottopopolazioni, superata la fase di acuzie, la posologia di ossicodone si riduce notevolmente rispetto alla media del campione generale, anche se la differenza non raggiunge la significatività statistica (Figg. 27-28).

Figura 27. Consumo di ossicodone nel sottogruppo insufficienza venosa cronica

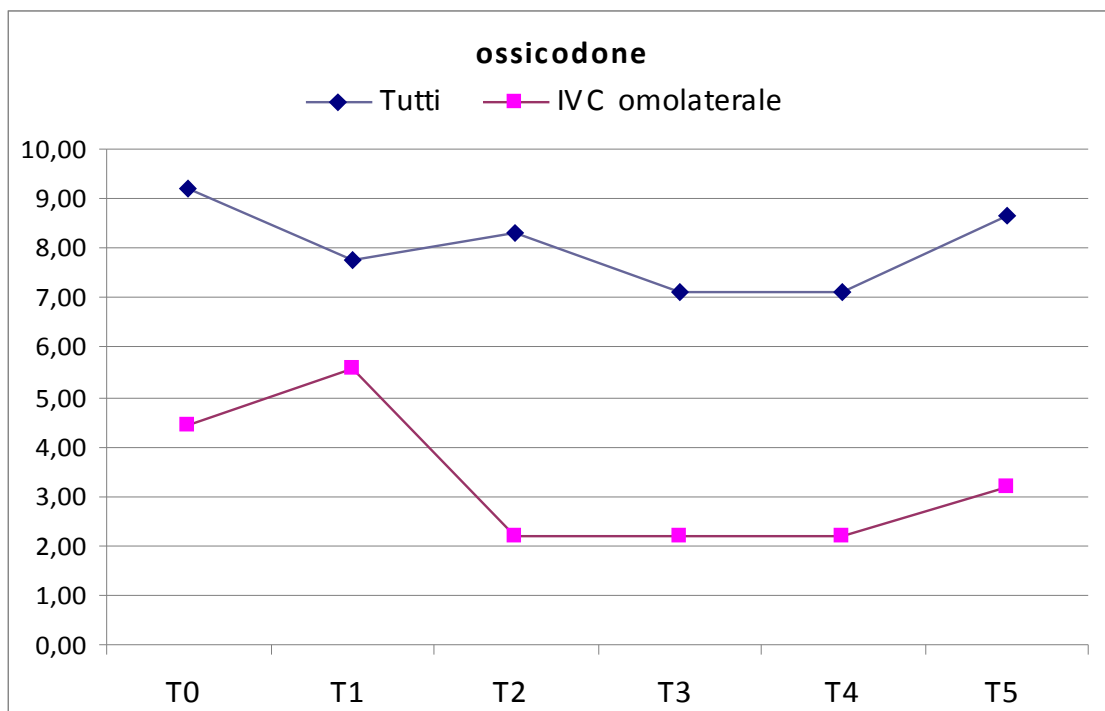
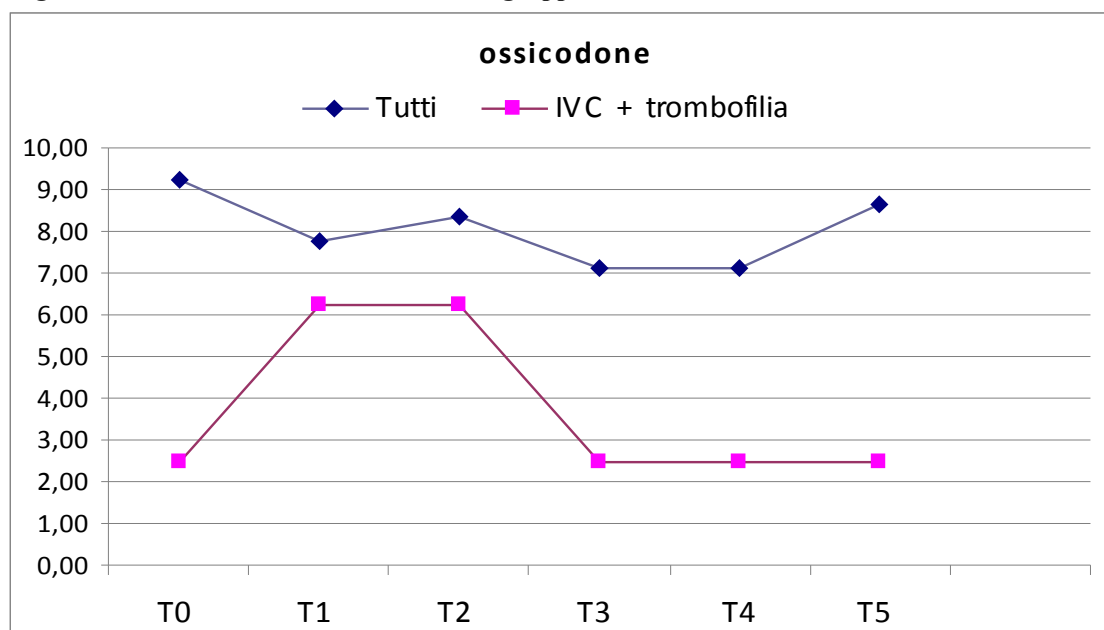
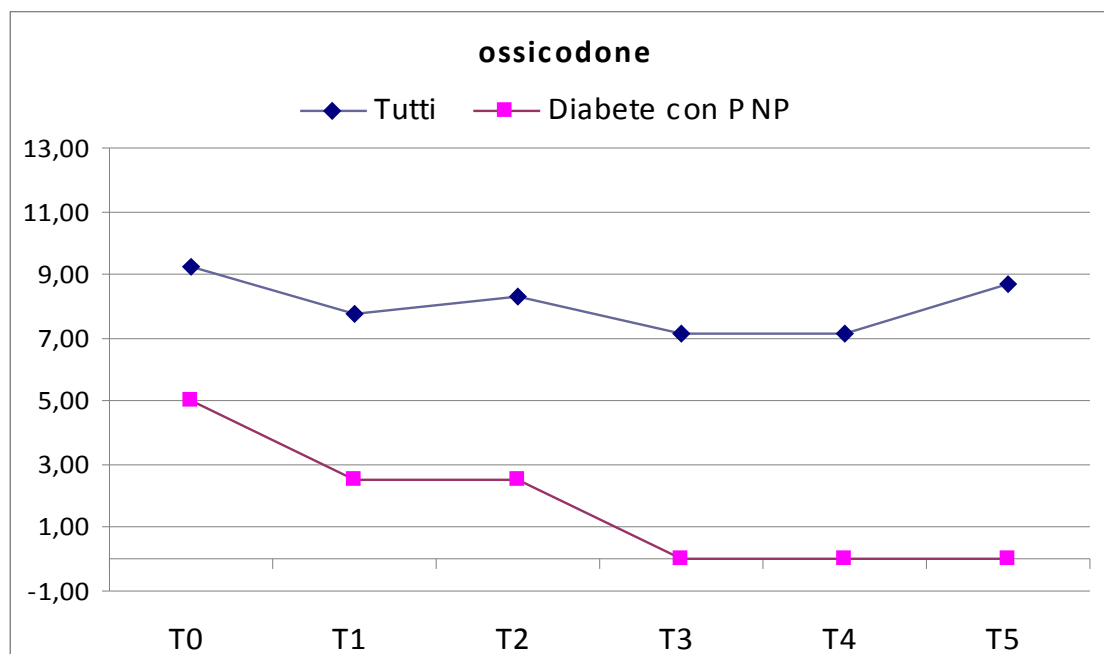


Figura 28. Consumo di ossicodone nel sottogruppo IVC associata a trombofilia



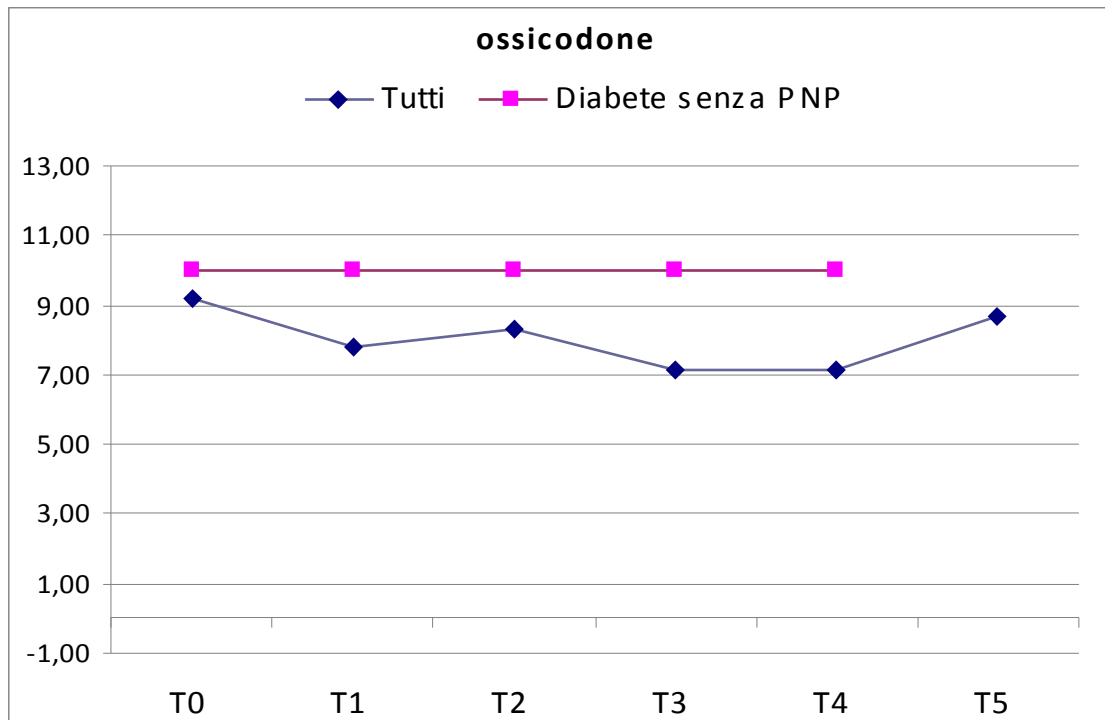
I pazienti diabetici con polineuropatia sia all'arruolamento che per tutto il periodo di osservazione, necessitano di dosi di ossicodone inferiori alla media del campione (Fig. 29).

Figura 29. Consumo di ossicodone nel sottogruppo diabete con polineuropatia



Per contro, i pazienti non complicati da polineuropatia sperimentano una riduzione del dolore percepito a patto di mantenere invariate le dosi di ossicodone per tutta la durata dell'osservazione (Fig. 30).

Figura 30. Consumo di ossicodone nel sottogruppo diabete senza polineuropatia

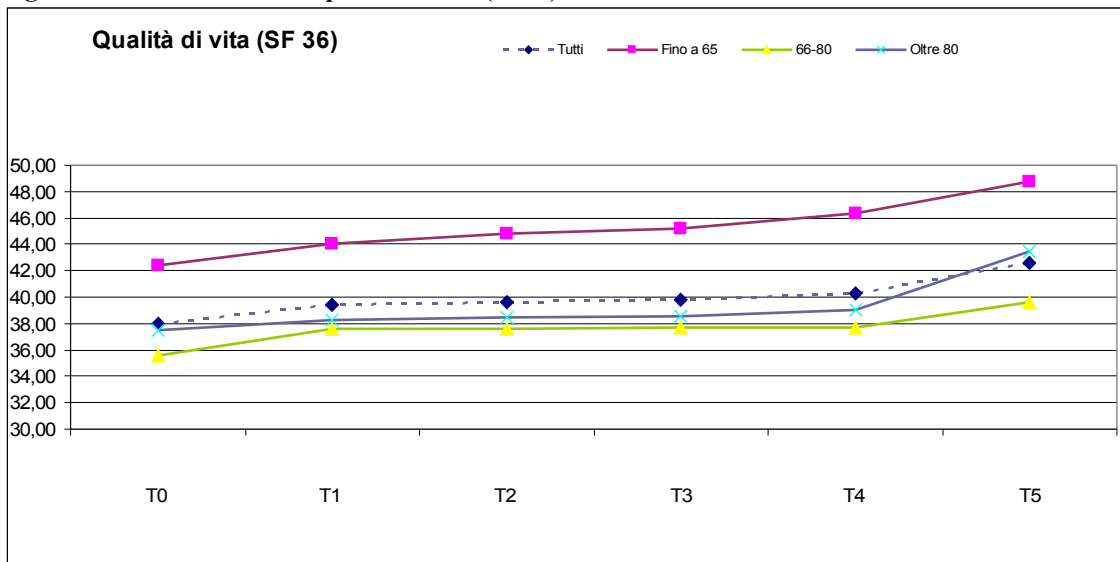


3.2.3 Evoluzione della qualità di vita.

Bassi indici di qualità di vita caratterizzano tutto il campione, non si osservano variazioni significative ai successivi follow-up in nessuno dei sottogruppi divisi per fasce d'età, salvo una debole tendenza al miglioramento che si manifesta per tutti solo a T5 senza raggiungere comunque la significatività statistica (Fig 31).

L'analisi degli indici di qualità di vita non evidenzia variazioni in base all'etiologia delle lesioni cutanee.

Figura 31. Evoluzione della qualità di vita (SF36)



3.2.4 Decorso dell'ulcera cutanea cronica.

Analizzando i parametri relativi all'evoluzione della UCC, si riscontra in tutto il campione un miglioramento della qualità del fondo di ferita (decremento del TIME-H score, e del Falanga score) significativo rispetto al baseline, che si mantiene tale dalla dimissione (T1) fino all'ultimo follow-up (T5).

L'estensione dell'area di lesione (misurazione bidimensionale mediante sistema Visitrack) non si modifica in modo significativo in nessuna fascia d'età rispetto al baseline, con una tendenza alla riduzione appena evidente a 4 mesi (Figg. 32-39).

Figura 32. Evoluzione delle dimensioni della lesione (area cm²)

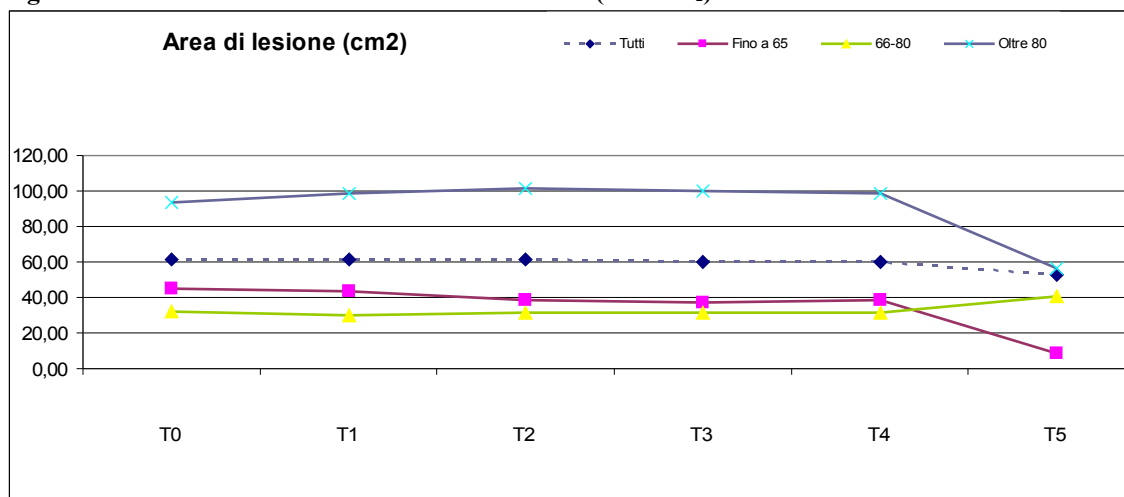


Figura 33. Evoluzione del fondo di ferita (TIME-H)

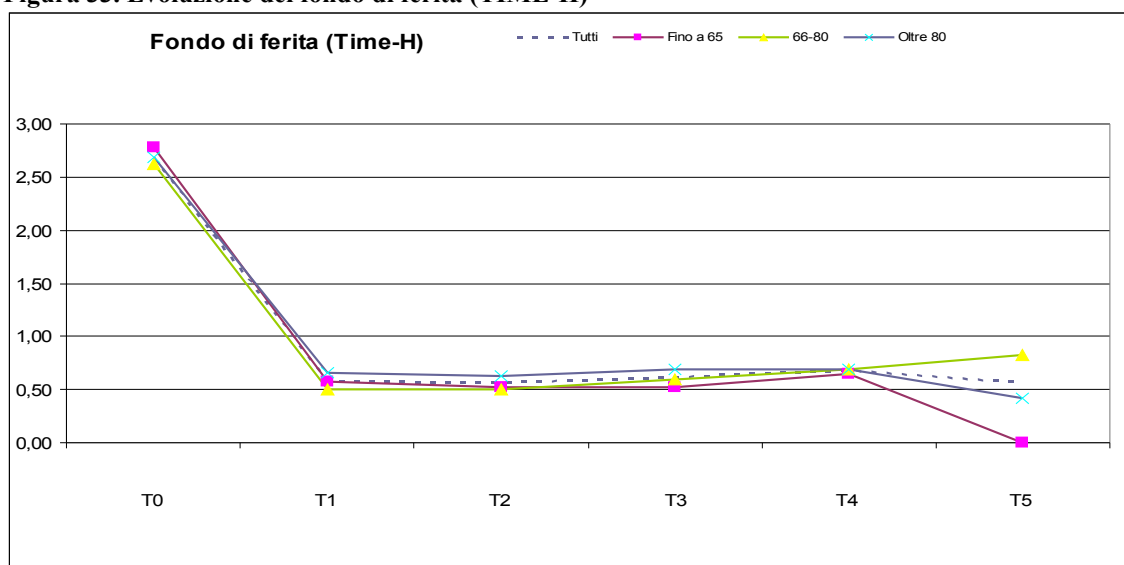


Figura 34 Falanga Score al T0: stratificazione per età

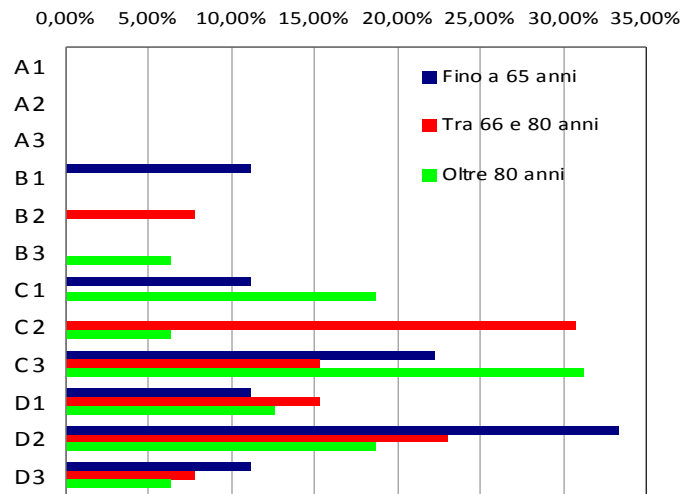


Figura 35. Falanga Score al T1: stratificazione per età

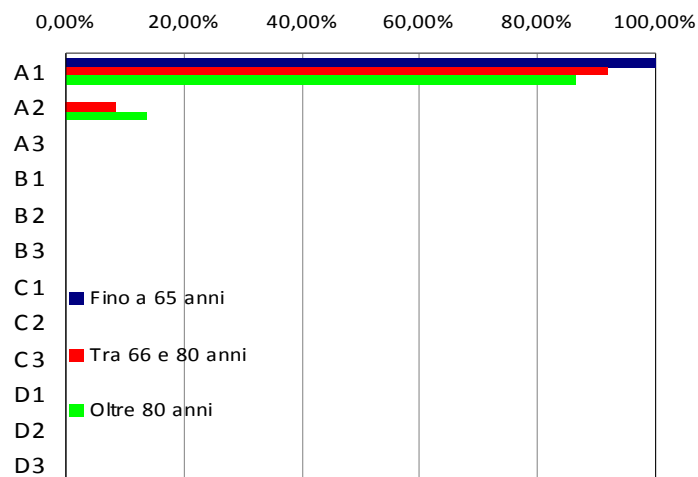


Figura 36. Falanga Score al T2: stratificazione per età

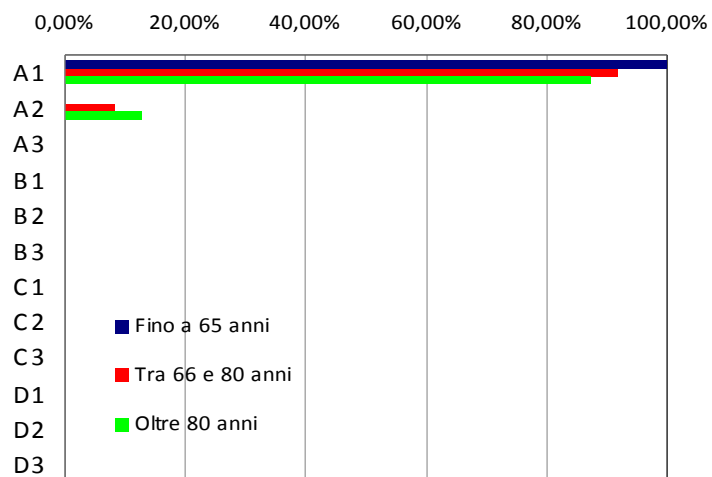


Figura 37. Falanga Score al T3: stratificazione per età

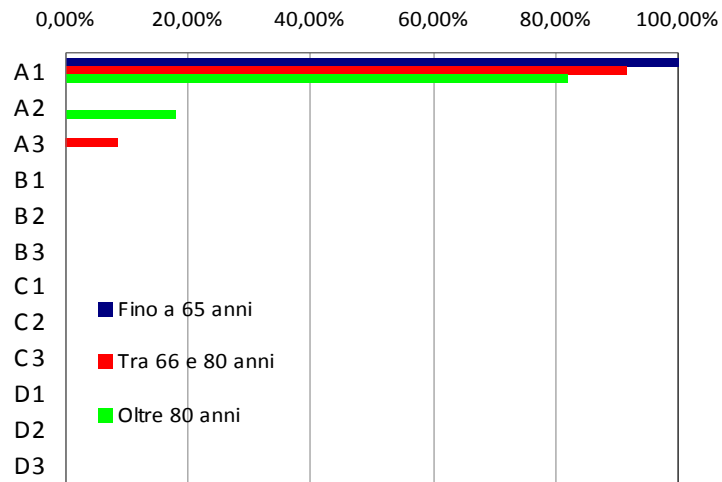


Figura 38. Falanga Score al T4: stratificazione per età

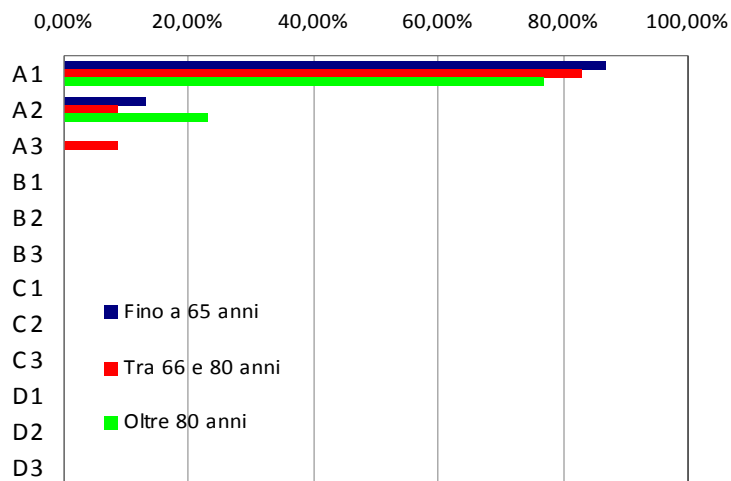
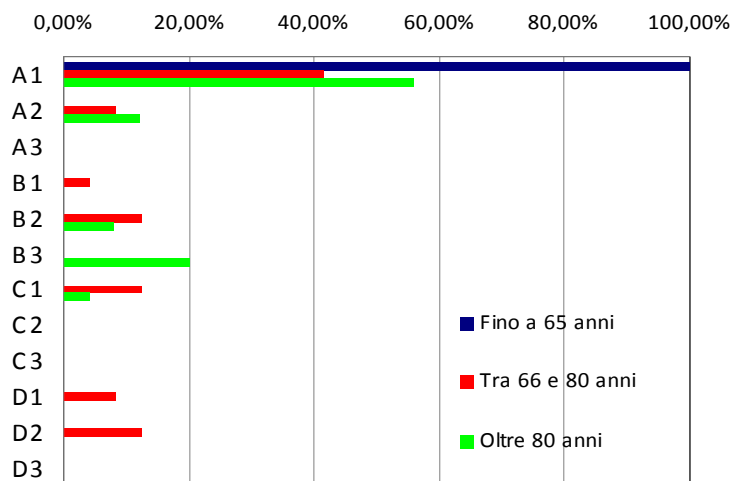


Figura 39. Falanga Score al T5: stratificazione per età



Nel complesso le osservazioni effettuate rivelano una progressione positiva per il campione in esame, tuttavia il sottogruppo costituito dai pazienti di età compresa tra 66 e 80 anni risulta andare incontro ad outcomes tendenzialmente peggiori della media, nonostante i sottogruppi risultassero omogenei per etiologia dell'ulcera e indici di comorbidità (Tab 16).

Tabella 16. Comorbidità e fasce d'età

CARATTERISTICHE	< 65 anni N=27	66-80 anni N= 39	> 80 anni N=48
Età media_M	54,7	76,84	84,31
CIRS (IS)_M ± ds	2,08±0.3	1,55±0.5	1,64±0.9
CIRS (IC)_ M ± ds	4,33±0.5	3,61±0.9	4,31±1.8

3.2.5 Effetti collaterali

Non si sono registrati effetti collaterali da ossicodone di gravità moderata o severa, tali da determinare l'abbandono dello studio. Si sono manifestati effetti collaterali lievi da oppioidi che non hanno richiesto modifiche dei dosaggi prescritti (Tabb. 17-18; Fig. 42).

Tabella 17. Effetti collaterali segnalati correlati all'uso di ossicodone

EFFETTI COLLATERALI n°_(%)	POPOLAZIONE IN TERAPIA CON OSSICODONE				
	T1 (N=106)	T2 (N=99)	T3 (N=97)	T4 (N=97)	T5 (N=56)
Prurito	5/106 (4.7)	0/99(-)	0/97 (-)	0/97 (-)	0/56 (-)
Nausea	16/106(15.1)	1/99(1.0)	0/97 (-)	0/97 (-)	0/56 (-)
Secchezza delle fauci	1/106 (0.9)	0/99(-)	0/97 (-)	0/97 (-)	0/56 (-)
Disgeusia	3/106 (2.7)	0/99(-)	0/97 (-)	0/97 (-)	0/56 (-)
Emesi*	0/106 (-)	0/99(-)	0/97 (-)	0/97 (-)	0/56 (-)
Stipsi*	18/106 (17.0)	20/99(20.2)	15/97 (15.5)	7/97 (7.2)	5/56 (8.9)
Cefalea	0/106 (-)	0/99(-)	0/97 (-)	0/97 (-)	0/56 (-)
Vertigine	0/106 (-)	0/99(-)	0/97 (-)	0/97 (-)	0/56 (-)
Iporessia*	16/106 (15.1)	9/99(9.0)	8/97 (8.2)	0/97 (-)	0/56 (-)
Confusione	0/106 (-)	0/99(-)	0/97 (-)	0/97 (-)	0/56 (-)
Pazienti con collateralità _ n° (%)	40/106 (37.7)	20/99 (20.2)	15/97 (15.5)	7/97 (7.2)	5/56 (8.9)

*nonostante terapia con procinetico/lassativo

Tabella 18. Eventi avversi correlati all'uso di ossicodone

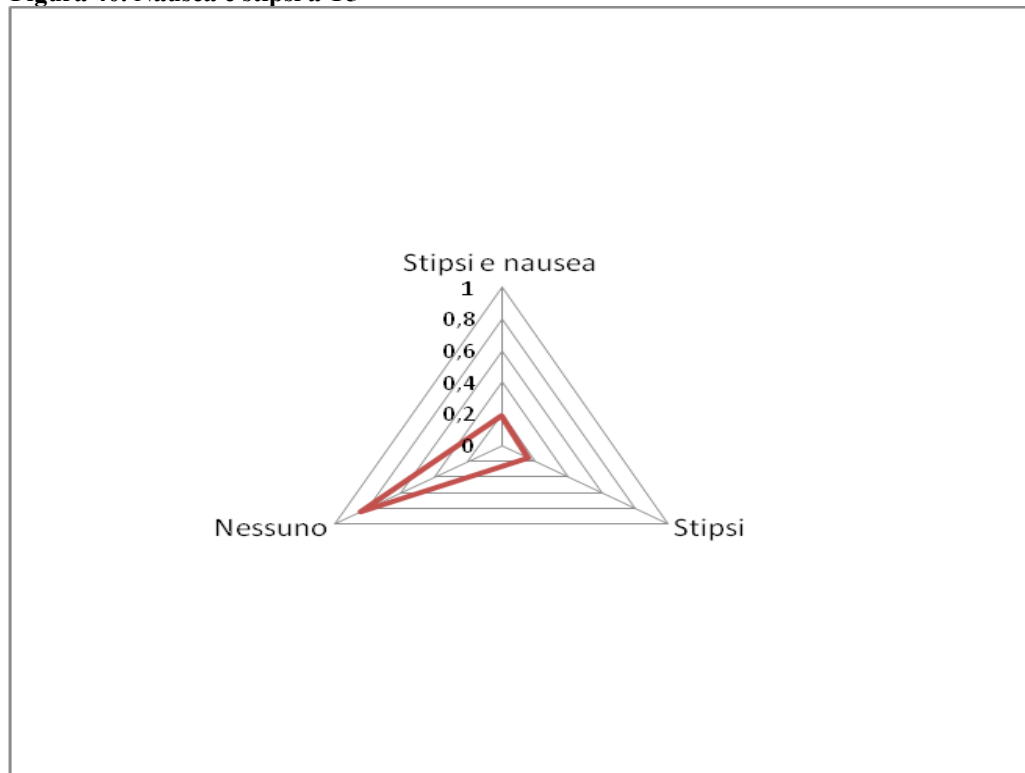
	EVENTI AVVERSI SEGNALATI AI FOLLOW-UP				
	T1 (N=59)	T2 (N=30)	T3 (N=23)	T4 (N=7)	T5 (N=5)
N° Eventi avversi pro capite * _M ± DS	0.6 ± 0.4	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.3	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2
Gravità eventi avversi_ n° (%)					
Lieve entità*	59/59 (100)	30/30 (100)	23/23 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)
Media entità**	0/59 (-)	0/30 (-)	0/23 (-)	0/7 (-)	0/5 (-)
Grave entità***	0/59 (-)	0/30 (-)	0/23 (-)	0/7 (-)	0/5 (-)
Eventi attribuibili a sovradosaggio o accumulo/eventi segnalati _ n° (%)	0/59 (-)	0/30 (-)	0/23 (-)	0/7 (-)	0/5 (-)
Eventi attribuibili ad interazione farmacologica/ eventi segnalati _ n° (%)	0/59 (-)	0/30 (-)	0/23 (-)	0/7 (-)	0/5 (-)

* tollerati senza necessità di intervento medico

** superati con intervento medico

*** motivanti accesso in DEA

Figura 40. Nausea e stipsi a T5



Abbandono dello studio.

Su 114 pazienti arruolati, solo 56 hanno completato lo studio. In particolare 8 pazienti sono stati esclusi durante il ricovero per manifestazioni allergiche a materiale di medicazione e/o bendaggio, per 5 pazienti si è resa necessaria l'esclusione in itinere per manifestarsi di evento acuto e/o peggioramento delle condizioni generali con conseguente trasferimento presso altra struttura ospedaliera; 3 pazienti sono stati esclusi per comparsa di delirium nel post-operatorio (pazienti sottoposti a narcosi).

A T2 (14° giorno), risultavano non valutabili 7 pazienti, non presentatisi nei tempi previsti alla visita di controllo ambulatoriale, e pertanto esclusi in itinere. Per la stessa ragione al T3 (21° giorno) sono usciti dallo studio 2 pazienti.

Nessun paziente ha abbandonato lo studio al successivo follow-up (T4, 28° giorno dall'arruolamento).

All'ultimo controllo previsto (T5, 120° giorno), 28 pazienti sono stati esclusi in itinere per:

- reinfezione (16 pazienti)
- modifiche autogestite e/o non sottoposte a supervisione della terapia antalgica impostata (5 pazienti)
- scarsa aderenza al programma di visite ambulatoriali (7 pazienti).

Va infine segnalato che nel periodo di follow-up compreso tra T4 (28° giorno) e T5 (120° giorno) 13 pazienti sono stati dimessi dall'ambulatorio per guarigione completa della UCC.

Sottolineiamo come la maggior parte dei pazienti che non hanno portato a compimento lo studio non fossero identificabili come appartenenti ad un sottogruppo etiologico particolare; infatti la composizione del campione a T5 riflette quella dell'arruolamento.

Figura 41. Sottogruppi con etiologia “pura” di UCC all’arruolamento

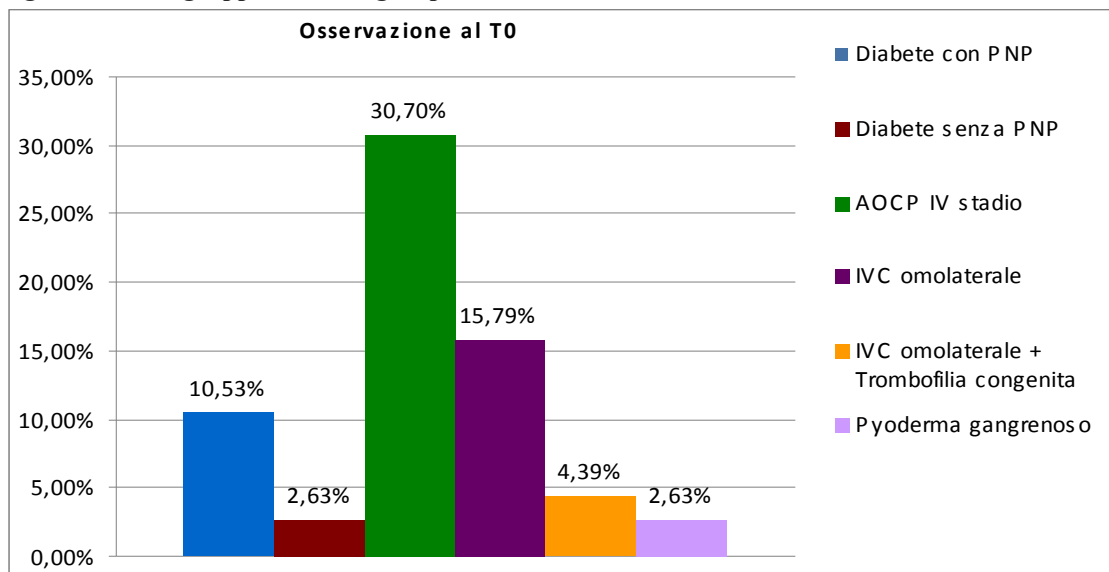
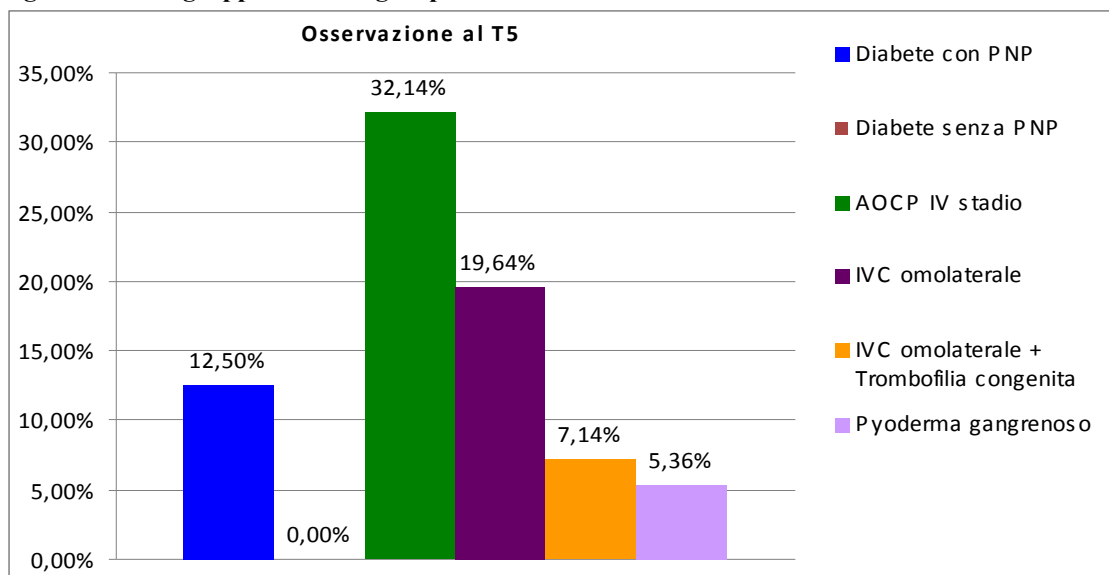


Figura 42. Sottogruppi con etiologia “pura” di UCC al termine dello studio



3.3 FASE 1.b: TEST DEL MOCK TREATMENT

Dal test eseguito è risultato che 12 pazienti tra i 20 volontari reclutati (60 %) è stato in grado di distinguere i due tipi di trattamento (F.R.E.M.S.TM e Mock Treatment) erogati, nonostante le cautele prese per mascherare il setting (le modalità di trattamento, come sopra specificato, erano identiche, cosiccome l'apparecchiatura utilizzata, gli elettrodi e loro posizionamento, e la durata delle sedute).

3.4 SUGGERIMENTI PER LA FASE 2

L'analisi dei risultati fin qui esposti ci ha portati a rivedere il protocollo previsto per lo studio di efficacia.

In sintesi è emerso che:

1. l'applicazione scrupolosa della standard care porta ad un abbattimento precoce e duraturo del dolore
2. l'utilizzo della T.E.N.S. sottosogliare come Mock Treatment non avrebbe rappresentato una scelta valida in quanto avrebbe comportato una violazione del cieco.

Pertanto abbiamo ritenuto non adeguato proseguire con la fase 2 così come era stata originariamente disegnata.

4.

DISCUSSIONE

4.1. RAZIONALE DELLO STUDIO

L'OMS ha stimato che il 20% della popolazione mondiale presenta sintomi ascrivibili a dolore cronico di intensità tale da richiedere l'intervento prescrittivo da parte del medico. Considerando la popolazione geriatrica, nel 70 % dei casi il dolore riconosce un'origine non oncologica ²⁵.

In Europa l'incidenza di dolore cronico nella popolazione adulta è stimata intorno al 25-30% ^{2, 3}. Le pesanti ricadute economiche sono state ampiamente esaminate dalla letteratura scientifica, sottolineando come esso comporti notevoli conseguenze sulla spesa pubblica in termini di costi diretti (sanitari) e indiretti (assistenza alla disabilità, impatto sulla produttività) ^{2, 3}. La rilevanza di tali riscontri epidemiologici ha determinato la nascita di linee guida specifiche per il trattamento del dolore cronico non oncologico ^{8, 147, 148} non solo per migliorarne l'outcome clinico, ma anche allo scopo di prevenire invalidità secondarie e perseguire il miglioramento della qualità di vita nei pazienti affetti. La conoscenza e l'applicazione dei documenti di consenso sul dolore cronico non oncologico risultano tuttavia insufficienti, specie laddove l'approccio di prima linea, eminentemente farmacologico, debba concretamente realizzarsi in quadri complessi di fragilità e comorbidità ⁴⁷. Tutti i farmaci attualmente utilizzati in terapia del dolore risultano infatti gravati da potenziali collateralità, la cui gestione e prevenzione sul territorio richiede istruzione del paziente e attento monitoraggio clinico da parte del medico, il quale deve possedere specifiche conoscenze ed adeguata formazione ¹⁴⁹. Laddove ciò non si realizzi, aumenta il rischio di eventi avversi di entità moderato-

severa, tali da richiedere l'intervento in urgenza o il ricovero ospedaliero, con conseguente moltiplicazione dei costi sanitari ^{2,3}. Proprio allo scopo di ridurre il ricorso in cronico a farmaci antalgici, da anni sono in sviluppo e in corso di validazione clinica metodiche alternative dimostratesi efficaci, da sole o in associazione ai medicinali, che dovrebbero essere considerate nell'approccio multidisciplinare alla terapia del dolore ¹⁵⁰.

Tali metodiche, seppure presentino un costo iniziale elevato (acquisto delle attrezzature da parte dei servizi sanitari), risulterebbero nel tempo vantaggiose, dal momento che andrebbero a ridurre la spesa farmacologica (farmaci antalgici e farmaci necessari a controllare gli effetti collaterali) e a ridurre la spesa ospedaliera (accessi in DEA ed eventuali ricoveri per complicanze quali sanguinamento gastrointestinale da FANS, occlusione intestinale da oppioidi, Insufficienza Renale Acuta su Cronica da disidratazione per emesi da oppioidi o da danno renale diretto da FANS). Le tecniche (non invasive) di elettrostimolazione attualmente in uso nella pratica clinica sono varie, ampiamente prescritte (specialmente in ambito ortopedico-fisiatrico) in ragione principalmente della loro sicurezza e tollerabilità: tuttavia l'unica metodica citata nelle Linee Guida per la gestione del dolore cronico non oncologico è la T.E.N.S., suggerita per apportare sollievo temporaneo limitato al periodo peri-stimolazione, come terapia complementare, con grado di evidenza III C ^{6, 48}. La povertà delle evidenze in merito non risulta tuttavia dovuta a limiti connessi alla tecnica, quanto piuttosto allo scarso rigore degli studi pubblicati aventi per oggetto T.E.N.S. e dolore cronico ⁴⁸: le informazioni sui metodi e i risultati dei trial risultano imprecise, i dati essenziali non estraibili e pertanto è spesso impossibile effettuare complete metanalisi; inoltre il campione reclutato nella maggior parte dei casi era insufficiente, la durata del trattamento troppo breve, il timing dei follow-up non paragonabile, il trattamento "controllo" non adeguatamente descritto o descritto non correttamente. Le stesse problematiche emergono dall'analisi della letteratura avente per oggetto F.R.E.M.S.TM: meno diffusa e meno presente sul mercato in quanto più recentemente proposta, è descritta in soli sette studi pubblicati ¹³⁶⁻¹⁴², i cui limiti sono stati analizzati nella precedente revisione (vedi capitolo 1.3).

Le metodiche di elettrostimolazione non invasiva, che nell'uso empirico a tutt'oggi in atto suggeriscono benefici sul dolore, necessitano quindi di una sperimentazione clinica

rigorosa condotta con criteri precisi e su ampie popolazioni al fine di produrre evidenze di migliore qualità. Da qui nasce l'esigenza di disegnare uno studio clinico randomizzato in doppio cieco, con campione adeguato, a bracci omogenei, e popolazione costituita da campione reale di pazienti affetti da dolore cronico ascrivibile a tutte le sue componenti variabilmente commiste (neuropatico-nocicettivo-infiammatorio), con outcomes descritti da variabili misurabili con scale validate. Sulla base di tali presupposti è stato realizzato il nostro studio.

4.2. DISEGNO DELLO STUDIO

Usando il dolore provocato da UCC come modello di dolore cronico non oncologico e la F.R.E.M.S.TM come modello di elettrostimolazione transcutanea, ci si è prefissi di verificare se:

- a. un ciclo di trattamento con F.R.E.M.S.TM sia in grado di migliorare il controllo del dolore, sia immediatamente dopo il trattamento che più a lungo termine
- b. l'eventuale miglioramento del controllo del dolore sia di entità tale da determinare un impatto sulla qualità della vita dei pazienti affetti
- c. il bilancio eventi avversi/benefici sia comunque a favore di questo tipo di trattamento rispetto all'approccio farmacologico tradizionale.

Perché le ulcere come modello di dolore cronico.

La nostra esperienza clinica quotidiana ci permette di affermare che il paziente affetto da UCC di varia origine sopporta mediamente un carico di dolore elevato, con effetti negativi sulla sua qualità di vita, che per essere controllato richiede l'impiego di terapia antalgica cronica complessa, frequentemente gravata da effetti collaterali ^{61, 143}. Indipendentemente dall'età, si tratta di pazienti affetti per lo più da patologie multiple

concomitanti, o da patologia singola complicata a livello multiorgano per cui la terapia farmacologica di base è spesso potenzialmente in grado di creare pericolose interazioni con gli analgesici ¹⁵¹. La vulnologia risulta quindi essere un campo di applicazione adeguato per metodiche alternative complementari come l'elettrostimolazione transcutanea.

Perché F.R.E.M.S.™.

F.R.E.M.S.™ rispetto alla metodica di elettrostimolazione non invasiva più studiata (T.E.N.S.), permette di non dover predeterminare i parametri di stimolazione (sarebbe una scelta arbitraria, in quanto non esistono protocolli T.E.N.S. specifici e validati per il trattamento del dolore da UCC). La stimolazione F.R.E.M.S.™ è infatti determinata da un segnale caratterizzato da frequenza, ampiezza ed intervalli di stimolazione variabili in un ampio range (vedi capitolo 1.3.1).

Perché proprio ossicodone?

Il dolore correlato ad ulcera cutanea cronica deriva da multiple componenti (nocicettiva, infiammatoria, neuropatica) variabilmente rappresentate in base alla patologia di base motivante la cronicizzazione. Dovendo la scelta ricadere su di un unico principio attivo che risultasse adeguato per tutti i pazienti indipendentemente dall'etiologia, si è optato per ossicodone. Facilmente somministrabile e titolabile per os in formulazione a rilascio prolungato (che consente la somministrazione bis in die), l'ossicodone è stato scelto in base alle correnti linee guida della società Europea di Neurologia ^{36, 37}. Infatti l'ossicodone (con una dose compresa tra 10-99 mg/die) è l'unico oppioide puro dimostratamente efficace nella polineuropatia periferica con un NNT (combinato) =2.6.

^{36, 37, 152, 153}

La scelta degli outcomes.

Essendo lo scopo del nostro studio una prova di efficacia sul controllo del dolore abbiamo scelto un end-point combinato, costituito da dolore percepito (parametro soggettivo) e consumo di analgesici (parametro oggettivo).

NRS (numerical rating scale): è la scala validata che presenta maggiore sensibilità, in grado di produrre dati statisticamente analizzabili ¹⁷, che è di più immediata

comprensione per il paziente e che presenta il minor rischio legato ad errore interpretativo da parte dell'operatore. Si tratta comunque di una misura soggettiva.

Consumo di ossicodone (mg/die): la scelta di uniformare all'ingresso la terapia antalgica nasce da alcune osservazioni:

1. l'entità del dolore al T0 imponeva eticamente il ricorso a terapia farmacologica antalgica adeguata all'interno del protocollo di standard care, nei confronti del quale l'elettrostimolazione si pone come trattamento adiuvante (non è testabile cioè come unica terapia)
2. l'entità del dolore al T0 evidenziava l'inadeguatezza della terapia farmacologica in atto al domicilio e/o la sottostima del dolore, giustificando il wash-out farmacologico ed una nuova scelta terapeutica ¹⁵⁴
3. l'entità del dolore al T0 giustificava l'impiego di un oppioide forte ²⁵
4. la possibilità di quantificare la dose di ossicodone assunta giornalmente ha permesso di introdurre un parametro oggettivo come misura indiretta del dolore percepito

Perché si sono scelti determinati intervalli di tempo

Il protocollo di stimolazione da noi adottato (due sedute al dì per sette giorni consecutivi) corrisponde a quello adottato negli altri studi clinici finora pubblicati.

La durata di ciascuna seduta (30') è quella raccomandata ⁶⁰.

Per quanto concerne la scelta delle finestre temporali in cui andare ad effettuare le valutazioni dei follow up, ci siamo attenuti ai dati disponibili dalla letteratura circa tempo necessario ai fenomeni di riparazione tissutale per essere macroscopicamente evidenti ¹⁵⁵.

Sono stati effettuati 4 follow-up a breve termine (settimanali) per valutare l'effetto consensuale alla stimolazione, ed un follow-up a lungo termine (120 gg) nel rispetto delle raccomandazioni IASP per la redazione degli studi su elettrostimolazione e dolore cronico ⁶⁰.

Nessuno studio sull'elettrostimolazione pubblicato presentava follow-up oltre i 4 mesi.

Perché si sono adottati determinati criteri di inclusione/esclusione

La compliance. Il dolore è definito dall' International Association for the Study of Pain (IASP) “una sgradevole esperienza sensoriale ed emotiva associata a un danno tissutale attuale o potenziale o descritto come tale” ⁶⁰. Proprio da questo concetto si evince la difficoltà di trarre delle evidenze partendo da misurazioni necessariamente filtrate dalla soggettività individuale, in qualunque setting di dolore cronico.

La “compliance” è un elemento chiave del nostro studio, necessaria a vari livelli:

- attendibilità dei test somministrati (NRS¹⁷ ed SF36 ⁵⁸)
- capacità di gestire in modo corretto la fase interattiva del trattamento di elettrostimolazione (regolazione dell'intensità di stimolazione)
- rispetto delle prescrizioni farmacologiche e comportamentali
- aderenza ad un complesso protocollo di follow-up

Pertanto si è reso necessario selezionare (nell'ambito di visita medico-psicologica volta a verificare l'assenza di patologia neurologica, psichiatrica o di deterioramento cognitivo in atto) pazienti non solo in grado di esprimere un consenso informato ma anche di riferire in maniera adeguata gli effetti del trattamento e di collaborare attivamente alle valutazioni.

Il dolore. Sono stati reclutati solo pazienti affetti da dolore moderato/severo, in quanto essi rappresentano la categoria che può trarre i maggiori benefici da terapie antalgiche complementari in termini di riduzione del consumo di antidolorifici e di effetti collaterali dose-dipendenti ad essi correlati.

Le ulcere. La scelta di reclutare solo i pazienti con ulcera singola di gamba ha permesso di rendere più attendibili le misurazioni dei parametri relativi alla lesione, e di descriverne con maggiore precisione l'andamento, oltre che di escludere tipologie di ulcere (localizzate per lo più al piede, quali decubiti e mal perforante plantare) potenzialmente confondenti rispetto agli outcomes.

Mentre la colonizzazione batterica a livello del fondo di ferita è evento comune nelle UCC e non richiede trattamento farmacologico, la presenza di infezione è di per se stessa causa di dolore, richiede terapia specifica (antibiotica) empirica o mirata, con

conseguente remissione della flogosi e beneficio sul dolore percepito ^{156- 159}. Pertanto, la presenza di pazienti con dolore da infezione avrebbe rappresentato un fattore confondente, all'ingresso come ai successivi follow-up. Sono stati esclusi all'ingresso ed in itinere anche i pazienti che necessitavano di terapia antibiotica per infezione di altra origine.

La sicurezza. Per prudenza, in assenza di maggiori riscontri circa la sicurezza, sono stati esclusi pazienti portatori di device impiantabili, donne in gravidanza, pazienti con storia di comizialità ed altre potenziali controindicazioni all'impiego di elettrostimolazione.

Perché si è scelta la T.E.N.S. come Mock Treatment

Cura è stata prestata alla scelta del trattamento da effettuarsi per il braccio di confronto (Mock Treatment). Negli studi di efficacia rivolti alle terapie fisiche si pone infatti tradizionalmente il problema dell'individuazione di un trattamento placebo che permetta di rispettare il cieco, senza apportare tuttavia alcun effetto benefico ⁶⁰. La maggior parte degli autori ha scelto come Mock Treatment l'applicazione del device con elettrodi non eroganti corrente ⁴⁸. Discutiamo questa soluzione, in quanto sulla base della nostra esperienza, l'assenza di una tickling sensation nel sito di posizionamento degli elettrodi, così come la mancanza di un feedback effettuabile mediante il remote control dal soggetto in esame, permetterebbe al paziente di rendersi conto del tipo di trattamento che riceve, generando quindi una violazione del cieco. Pertanto si è scelto di sperimentare come Mock Treatment una stimolazione T.E.N.S., a frequenza considerata sottosoglia, testata precedentemente dal produttore del device su volontari sani. La T.E.N.S. rappresenta infatti un trattamento di neuromodulazione ampiamente validato per efficacia analgesica e per sicurezza d'impiego. Sono noti infatti i parametri di erogazione in grado di generare effetto antalgico, pertanto è stato possibile individuare un setting che erogasse scariche percepibili dall'utente ma inefficaci dal punto di vista biologico e clinico.

Perché eseguire lo studio di fattibilità.

Nonostante vi siano pubblicazioni sistematiche circa l'efficacia del trattamento del dolore episodico intenso (DEI) da medicazione prodotte da tutte le società scientifiche

del settore (AIUC, WUHWS, EPUAP^{104, 121, 122, 123}), possiamo affermare che in letteratura non esiste al momento attuale uno studio clinico di ampie proporzioni che descriva l'andamento del dolore nella popolazione affetta da ulcera cutanea cronica, né risultano consultabili documenti aventi per oggetto l'efficacia e i limiti della standard care intesa come approccio multidisciplinare (medico, chirurgico e infermieristico) quale quello proposto nel presente lavoro.

D'altra parte, uniformare entro i limiti precisi definiti da un protocollo il trattamento chirurgico, la terapia medica antalgica, le tecniche e i materiali di medicazione costituiva un presupposto indispensabile alla corretta pianificazione di uno studio sul dolore. Non essendovi riferimenti analoghi in letteratura, si è resa necessaria la programmazione di una fase di run-in per verificare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento proposto come standard care, prima di procedere allo studio di efficacia su un trattamento adiuvante.

Come ben descritto da Stanley, nell'ambito di un'analisi critica circa il disegno degli studi clinici, nei comuni ambiti di ricerca clinica la diversità in efficacia tra trattamenti è minima se paragonata all'effetto di fattori prognostici quali gravità di malattia e stato funzionale del paziente¹⁶⁰. Un concetto utile per il disegno e l'analisi nell'ambito dei trial clinici è che noi cerchiamo di intercettare un segnale debole in un ambiente rumoroso. Il segnale debole è costituito dall'effetto di un trattamento, e l'ambiente rumoroso è rappresentato dalla variabilità causata dai fattori prognostici, dalla aderenza alla terapia, dai riferimenti specialistici del paziente. Un'accurato disegno dello studio può aiutare a migliorare il "signal-to-noise ratio", evidenziando così più prontamente una vera differenza tra trattamenti. Teoricamente, tutti i tipi di pazienti che si incontrano nella popolazione generale destinata a ricevere un determinato trattamento oggetto di studio, dovrebbero essere inclusa nel campione sottoposto a trial. Tuttavia il "rumore di fondo" creato dall'eterogeneità di un campione può rendere non percepibile l'effetto reale del trattamento in esame. Inoltre non è mai un buon investimento di risorse l'inclusione di pazienti con un basso profilo di rischio all'interno di un campione oggetto di uno studio clinico. Da ciò si evince l'importanza di pianificare studi clinici con una randomizzazione eseguita dopo stratificazione della popolazione in esame. Va infine aggiunto che il modo migliore per rendere efficiente un trial clinico è di costruire un periodo di run-in durante il quale identificare non solo il modo più corretto per

eseguire la stratificazione ma anche quei pazienti nell'ambito del campione arruolato, che dimostrano di essere in grado di aderire al regime previsto e nello stesso tempo di essere a minor rischio di abbandonare lo studio ¹⁶⁰.

Nell'ottica di ottimizzare le risorse a nostra disposizione, abbiamo ritenuto pertanto opportuno condurre uno studio di fattibilità strutturato come prospettico osservazionale, prima di intraprendere la randomizzazione, allo scopo di delineare con maggiore precisione quale sia il target ottimale nell'ambito della popolazione vulnologica cui destinare il trattamento di elettrostimolazione oggetto di studio, e allo stesso tempo di affinare i criteri di selezione del campione per limitare al massimo la percentuale di abbandono.

4.3. CONSIDERAZIONI DI INTERESSE CLINICO EMERSE DALLA FASE 1 a.

Il campione: un'“istantanea” della popolazione vulnologica.

La rigida selezione operata all'ingresso nel nostro studio (è stato arruolato solo il 14.1% della popolazione esaminata) ha permesso di isolare un campione costituito da pazienti che, nonostante l'età media elevata, presentavano buona autonomia funzionale e ottime performances cognitive, caratteristiche essenziali per poter considerare attendibili le valutazioni registrate. I valori nutrizionali erano soddisfacenti, medio-bassi gli indici di comorbidità, così da delineare un quadro di stabilità clinica tale da rendere potenzialmente minima la percentuale di abbandono dello studio. Tuttavia va sottolineato che la reale popolazione vulnologica per l'85,9% non rientrava nei criteri di inclusione, proprio a causa della fragilità estrema che la caratterizza, non solo dovuta all'età, ma soprattutto alle comorbidità severe che sottendono la comparsa e soprattutto la cronicizzazione di una lesione cutanea.

In un campione così favorevolmente selezionato, sono particolarmente degni di nota i dati relativi alle dimensioni (considerevoli) ed alla stadiazione delle ulcere, che giustificano pienamente la severità del dolore percepito e che distinguono la nostra popolazione da quelle studiate nei trials pubblicati su elettrostimolazione e ulcere

precedentemente analizzati (area massima dichiarata al T0: 22.4 cm²; area minima dichiarata 1.07 cm²; nessuna specifica circa la stadiazione)¹⁶¹⁻¹⁷⁰. Tale differenza è una conferma ulteriore della nostra scelta di base di non selezionare i pazienti in base a criteri legati alla potenziale benignità evolutiva delle lesioni, ma di trattare un modello reale di “ferita difficile”.

La distribuzione delle patologie potenzialmente ulcerogene nella popolazione analizzata dimostra come la maggior parte delle lesioni cutanee croniche spesso già definite come “venose”, o “arteriose”, o “diabetiche” riconosca nella realtà dei fatti un’etiologia mista: questo dato sottolinea l’importanza (troppo spesso sminuita) di un approccio multidisciplinare in vulnologia, chirurgico ed internistico insieme, volto a determinare con maggiore precisione la diagnosi prima di intraprendere qualunque percorso terapeutico.

Si è più volte sottolineato come i pazienti patissero all’ingresso un dolore severo, con pesanti conseguenze sulla qualità di vita, a fronte di un elevato consumo di analgesici: scarso era il ricorso agli oppiacei, frequente l’abuso di FANS e/o adiuvanti, abituale la convivenza con effetti collaterali di varia gravità ed il ricorso ai servizi sanitari con carattere d’urgenza. Paradossalmente ben il 14.9% del campione, nonostante il dolore severo, non assumeva alcuna terapia. Infine il breakthrough pain, anche definito come dolore episodico intenso (DEI), risultava sottostimato e trattato in modo inadeguato, con iniziative terapeutiche non di rado attuate senza la supervisione del medico. Tali riscontri riflettono ciò che in letteratura è ampiamente descritto¹⁴⁹: il dolore non adeguatamente trattato cronicizza, con conseguenze psicologiche che si riflettono negativamente sull’approccio del paziente alla patologia che lo determina; la fiducia nel curante e nelle sue capacità di gestione delle problematiche di salute viene intaccata, con un progressivo allontanamento reciproco delle due figure che non può che esitare in una pericolosa autogestione della terapia. Il paziente infatti può valutare solo l’efficacia analgesica ma non le potenziali collateralità quale criterio di scelta, e lo dimostra non attenendosi alle prescrizioni neanche dopo aver subito gravi conseguenze; ciò conferma come la rottura del rapporto di cura sul territorio abbia inevitabili ripercussioni sui costi sanitari diretti e indiretti^{2, 3, 149}.

Anche sulla base di tali osservazioni l’ulcera cutanea cronica si conferma un modello adeguato di setting di dolore cronico non oncologico.

Il dolore.

Tutti i pazienti già alla dimissione presentavano riduzione della sintomatologia algica (NRS ¹⁷ medio = 1): tale beneficio si mantiene significativo rispetto al baseline fino a 120 giorni, dimostrando come l'obiettivo più importante (trattandosi di un modello reale), e cioè il controllo immediato e duraturo del dolore, sia stato raggiunto. Un ruolo fondamentale è rivestito dalla copertura antalgica fornita a tutti i pazienti dal momento dell'ingresso nel protocollo di studio: l'ossicodone somministrato con progressiva titolazione e l'attenta sorveglianza del DEI post-operatorio o dovuto a medicazione ha permesso di consolidare il rapporto di fiducia medico-paziente che si è mantenuto nella maggioranza dei casi inalterato anche ai successivi controlli. Pertanto la richiesta dei pazienti di modificare la posologia quotidiana di antidolorifico è stata assecondata nel corso delle settimane responsabilizzando il paziente ed i caregiver, mentre si sono ottenuti sorprendenti risultati circa il controllo degli effetti collaterali garantendo la disponibilità del medico con orari regolari. La corretta impostazione del rapporto di cura si conferma quindi, anche nella nostra esperienza, un presupposto imprescindibile della terapia del dolore.

E' interessante notare come sebbene sia intuitivo che i pazienti più giovani rispondano meglio e più in fretta ai trattamenti, non è scontato il dato emerso secondo cui i grandi anziani ottengono un beneficio paragonabile, confermando che l'età non rappresenta di per sé stessa un fattore di rischio, laddove corrisponda a buona performance cognitiva e funzionale.

A parità di dolore i pazienti affetti da insufficienza venosa cronica (IVC) partono sottotrattati; una volta impostata adeguata terapia antalgica, essi rispondono rapidamente, mantenendo bassi indici NRS ¹⁷ fino al T5: tale risultato va anche interpretato alla luce del fatto che il ricovero garantisce l'applicazione di norme comportamentali quali il clinostatismo forzato, che consentono rapidamente il controllo del dolore. E' interessante notare che tale decorso avviene più lentamente se vi è associata trombofilia congenita.

La popolazione diabetica è globalmente caratterizzata da livelli di NRS più bassi della media del campione; i pazienti affetti da polineuropatia beneficiano maggiormente della standard care, riducendo progressivamente i dosaggi di analgesici, mentre il gruppo

senza polineuropatia mantiene costante il consumo, verosimilmente in ragione di una sofferenza microangiopatica stabilizzata e funzionalmente non modificabile ^{84, 171} .

Il Pyoderma Gangrenoso si conferma patologia rara ed estremamente dolorosa, con una fase di acuzie infiammatoria prolungata nel tempo ⁹³ che rallenta il controllo del dolore rispetto alla media del campione. La riduzione dell'NRS ¹⁷ è quindi dovuta alla remissione della poussée caratteristica della malattia, facilitata dalla standard care.

I pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica, quando non sottoposti a rivascolarizzazione (gold standard terapeutico ^{74, 78}) sperimentano dolore di intensità più elevata della media dei pazienti vulnologici, dipendenza persistente da terapia antalgica, labile controllo della sintomatologia che tende a peggiorare inesorabilmente nel tempo, se non praticati tempestivamente interventi di riperfusione.

La qualità della vita.

La qualità di vita del paziente affetto da UCC non migliora in modo significativo rispetto al vaseline senza differenze per età e per etiologia. In effetti ci si aspetterebbe che il controllo della sintomatologia algica nel peri-operatorio e la progressiva riduzione delle dosi di ossicodone e degli effetti collaterali ad essa connessi determinasse un effetto positivo significativo. Va ricordato tuttavia che l'SF 36 ⁵⁸ esprime una valutazione multidimensionale basata non solo sul dolore percepito, ma soprattutto sull'esistenza stessa della lesione. Essa infatti comporta disagio sociale ⁶⁵ per il paziente, costi economici in termini di medicazioni, modificazioni delle abitudini di vita che non verranno meno fino alla completa guarigione. Inoltre, non va dimenticato che l'ulcera cronica non è che un epifenomeno delle patologie di base che la determinano, sulla quale il medico non sempre può intervenire nel breve-medio termine .

Le ulcere.

Sottoposte allo stesso trattamento chirurgico ed allo stesso protocollo di medicazioni, le lesioni riepitelizzano lentamente, in alcuni casi giungono a guarigione, ma senza differenze significative per età o etiologia. Se si considerano le notevoli dimensioni delle lesioni al T0 del nostro campione, non stupisce che solamente 13 pazienti su 114 arruolati risultassero guariti a 4 mesi: essi mostravano al T0 una superficie di lesione

significativamente più piccola ($25 \pm 9 \text{ cm}^2$ contro media del campione $61 \pm 90 \text{ cm}^2$), che ne giustifica almeno in parte il migliore outcome clinico.

Gli effetti collaterali.

Nessun paziente ha manifestato effetti collaterali da ossicodone di gravità tale da dover modificare o sospendere la terapia nè è stato escluso in itinere per intolleranza alla terapia oppiacea impostata. Le collateralità lamentate, erano di grado lieve, gestibili con farmaci opportunamente scelti per contrastarli senza necessità di ridurre la posologia ³⁹.

Si può quindi concludere che la terapia con ossicodone nel campione osservato ha consentito un rapido e duraturo controllo della sintomatologia algica già a bassi dosaggi d'impiego; che nonostante l'età media descrivesse una popolazione geriatrica l'incidenza di effetti collaterali si è dimostrata trascurabile; che non si sono verificati effetti da interazione farmacologica e/o sovradosaggio. Tali riscontri ci consentono di affermare che la sicurezza della terapia con oppioidi maggiori nella nostra popolazione è positivamente influenzata dallo stretto monitoraggio clinico imposto ai pazienti, dalla correzione precoce delle collateralità, ma soprattutto dal confronto ripetuto col paziente nell'ambito di un corretto rapporto di cura.

Drop-out.

58 pazienti (di cui 13 guariti) su 114 arruolati hanno abbandonato lo studio, nonostante la rigida selezione operata all'ingresso. Tale risultato conferma la necessità di arruolare un campione di numerosità adeguata alla complessità strutturale di un trial clinico come quello oggetto del presente lavoro, in cui tra le molte le variabili da considerare vi sono la riacutizzazione del paziente polipatologico e la frequenza delle infezioni in vulnologia.

4.4. CONSIDERAZIONI DI INTERESSE SPERIMENTALE EMERSE DALLA FASE 1 b

Se in uno studio clinico uno degli outcome è rappresentato da un parametro soggettivo, è allora di fondamentale importanza che il trial sia disegnato come uno studio in doppio cieco placebo- controllato ¹⁶⁰.

Anche dalla disamina della letteratura riguardante gli studi su elettrostimolazione e dolore precedentemente effettuata, si evince che i lavori in cui il doppio cieco non sia stato previsto o mantenuto per tutto il periodo di osservazione hanno portato a risultati non conclusivi ^{48, 60}.

Sulla base dei risultati del nostro test la T.E.N.S. sottosogliare non può essere ritenuta un adeguato Mock Treatement in quanto apportatrice di una violazione del cieco: abbiamo quindi ritenuto che proseguire con la fase 2 come originariamente programmato fosse incongruo rispetto allo scopo del nostro studio.

4.5. CONCLUSIONI

RACCOMANDAZIONI EMERSE DALLO STUDIO DI FATTIBILITÀ

Lo studio da noi condotto non solo rappresenta la prima indagine a lungo termine sul dolore cronico nel paziente affetto da ulcera cutanea, ma costituisce anche il primo esempio di standardizzazione terapeutica impostata in ottica multidisciplinare (medica, chirurgica, infermieristica).

L'esiguità degli effetti collaterali osservati, in uno studio condotto su una popolazione geriatrica, dimostra la non eticità di non applicare in maniera rigorosa le indicazioni fornite dalle vigenti linee guida in materia di dolore cronico non oncologico ^{43, 172}.

La stratificazione per etiologia del campione osservato nello studio di fattibilità ci ha permesso di individuare come target ottimale per un trattamento adiuvante di elettrostimolazione i pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica, vista la refrattarietà del dolore da essi sperimentato allo standard care. Fermo restando che la rivascolarizzazione precoce costituisce il gold standard terapeutico ^{78, 79}, è pur vero che ampie fasce della popolazione arteriopatica per la presenza di pesanti comorbidità o di fragilità clinica risulta non eligibile a trattamento invasivo. Pertanto proprio per questa sottopopolazione è doveroso individuare e sperimentare metodiche alternative a scopo palliativo quali l'elettrostimolazione transcutanea.

Essendo risultato inadeguato il modello di Mock Treatment inizialmente progettato, non abbiamo ritenuto congruo trasformare lo studio in un trial clinico in aperto "F.R.E.M.S.TM versus standard care " dal momento che solo un randomizzato controllato in doppio cieco sarebbe in grado di fornire esiti conclusivi ^{48, 60}.

Partendo dal presupposto che una elevata percentuale di abbandono dello studio nel medio termine si possa considerare fisiologica in una popolazione ad elevata comorbidità quale quella vulnologica, al fine di garantire adeguato potere statistico ad uno studio clinico in questo ambito è indispensabile aumentare la numerosità del campione arruolato. Alla luce di quanto dimostrato, ciò risulta realizzabile solo nell'ambito di uno studio multicentrico.

5.

BIBLIOGRAFIA

1. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008; 137:473-7.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10:287-333.
3. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009 20:1420-33.
4. Sichetti D, Bandieri E, Romero M, Di Biagio K, Luppi M, Belfiglio M, Tognoni G, Ripamonti CI; ECAD Working Group. Impact of setting of care on pain management in patients with cancer: a multicentre cross-sectional study. *Ann Oncol*. 2010 21:2088-93.
5. Hanks GW, De Conno F, Cherney N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br. J. Cancer* 2001; 84:587-93.
6. Bandieri E, Chiarolanza A, Luppi M, Magrini N, Marata AM, Ripamonti C. Prescription of opioids in Italy: everything, but the morphine *Ann Oncol*. 2009; 20:961-970

7. De Conno F, Ripamonti C, Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'are we killing off morphine?'. *Palliat Med.* 2005; 193:179-84.
8. American Geriatric Society. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50:S205-S224.
9. American Academy of Hospice and Palliative Medicine (2007). US Clinical Practice Guidelines For Quality Palliative Care, The National Consensus Project 2007. Available at www.aahpm.org
10. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. 2010 National Opioid Use Guideline (NOUGG) disponibile su [www all'indirizzo: http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/](http://www.all'indirizzo: http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/)
11. Clinical Audit. Clinical Effectiveness Committee Guideline For The Management Of Pain In Adults (British Association For Emergency Medicine Guideline): The BAEM Clinical Effectiveness Committee Standards For Emergency Departments, January 2006, UK
12. Consensus Statement from the Pain Society and Royal Colleges of Anaesthetists, General Practitioners and Psychiatrists. Recommendations, 2004. (UK)
13. European Association of Pain Control (EAPC) guidelines. Available at www.epcrc.org.
14. Joint Commission for Accreditation of Health Organizations (JCAHO). Approaches To Pain Management: An Essential Guide For Clinical Leaders. Disponibile su [www all'indirizzo: http://Www.Jcrinc.Com/Generic.Asp?Durki=3873](http://Www.Jcrinc.Com/Generic.Asp?Durki=3873)

15. Ontario Workplace Safety and Insurance Board. Report of the chronic pain expert advisory panel. Ontario (Canada): 2000.
16. Mameli S, Pili A, Pisanu GM, Carboni M, Marchi E. Opioids in chronic non cancer pain: rational and selection criteria. *Pathos* 2011; 18:15-25
17. Williamson A, Hoggart B Pain: a review of three commonly used pain rating scales *J Clin Nurs* 2005; 14:798-804
18. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients *J Palliat Care* 1991; 7:6-9
19. Moro C, Brunelli C, Miccinesi G, Fallai M, Morino P, Piazza M, Labianca R, Ripamonti C Edmonton symptom assessment scale: Italian validation in two palliative care settings. *Support Care Cancer* 2006; 14:30-7
20. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1:277-99
21. Cleeland CS, Ryan KM Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994 Mar;23(2):129-38.
22. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain *J Pain* 2009; 10:113-130

23. Chou R. 2009 Clinical Guidelines from the American Pain society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009; 119: 769-476

24. Chou R, Huffman L The use of opioids for chronic non-cancer pain: evidence review. The American Pain Society, 2009, Glenview, IL. available at <http://ampainsoc.org/pub/opioid.htm>

25. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 1996, Geneva.

26. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief *Cancer* 1997; 59:850-6

27. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, Jasper JF, Singh V, Jordan AE, Johnson BW, Cicala RS, Dunbar EE, Helm S 2nd, Varley KG, Suchdev PK, Swicegood JR, Calodney AK, Ogoke BA, Minore WS and Manchikanti L Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain *Pain Physician* 2006; 9:1-39

28. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlake R, Patel S and Manchikanti L Opioids in the management of chronic noncancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines *Pain Physician* 2008; 11:S5-S62

29. Pergolizzi J, Boger R, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, Kress HG, Langford R, Likar R, Raffa RB, Sacerdote P. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone) *Pain Practice* 2008; 8:287-313

30. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995; 63:65-76.
31. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Brunsch-Radbruch A, Lehmann KA. WHO recommendations for treatment of tumor pain. Development of an evaluation system. *Schmerz*. 1999; 13:259-65.
32. EMEA Celecoxib; article 31. 2004 available at www.emea.europa.eu
33. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, Lacouture PG. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone of fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999; 26:862-9
34. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GT, Harsanyi Z, Babul N, Darke AC. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee *J Rheumatol* 2000; 27:764-71
35. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, Rutstein J, Lacouture PG. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long term evaluation. *Arch Intern Med* 2000; 160:853-60
36. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain *Eur J Neurol*. 2006; 13:1153-1169.
37. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the

pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 9:1113-e88.

38. Inturrisi CE Clinical pharmacology of opioids for pain *Clin J Pain* 2002; 18:S3-13
39. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, Gootjes JR, Nabal M, Noguera A, Ripamonti C, Zucco F, Zuurmond WW; European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med*. 2008; 22:796-807.
40. Daeninck PJ, Bruera E. Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43:924-38.
41. Cunha-Oliveira T, Rego AC, Oliveira CR. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain Res Rev*. 2008; 58:192-208.
42. Bower DK. Opioid-induced neurotoxicity: too much of a good thing. *J Palliat Med*. 2008; 11:947-8.
43. Coluzzi F, Pappagallo M; National Initiative on Pain Control. Opioid therapy for chronic noncancer pain: practice guidelines for initiation and maintenance of therapy. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:425-33.
44. Goldstein FJ. Progress in pain management: where are we? *J Opioid Manag*. 2005; 1:9-10.
45. Ambrosio F., Paoletti F., Savoia G., Amantea B., Arcuri E., F. Avogaro, A. Barbati, D. Beltrutti, L. Branca, D. Camaioni, F. De Conno, A. De Luca, A. Di Massa, M. Evangelista, G. Finco, S. Ischia, C. Mattia, A. Mascaro, S. Mercadante, G.

- Orlandini, R. Palomba, A. Pasetto, E. Polati, W. Raffaelli, G. Varrassi, M. Visentin, E. Zucco. SIAARTI recommendations on the assessment and treatment of chronic cancer pain. *Minerva Anestesiologica* 2003; 69: 697
46. Carr DB The Development Of National Guideline For Pain Control: Synopsis And Commentary *Eur J Pain*. 2001;5 Suppl A:91-8.
 47. Alford DP, Liebschutz J, Chen IA, Nicolaidis C, Panda M, Berg KM, Gibson J, Picchioni M, Bair MJ. Update in pain medicine. *J Gen Intern Med*. 2008;23:841-5.
 48. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3):CD003222.
 49. [Sluka](#) KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain*. 2003; 4:109-21.
 50. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965; 150:971-9.
 51. Claydon LS, Chesterton LS, Barlas P, Sim J. Dose-specific effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimental pain: a systematic review. *Clin J Pain*. 2011; 27:635-47.
 52. Shealy CN, Taslitz N, Mortimer JT, Becker DP. Electrical inhibition of pain: experimental evaluation. *Anesth Analg*. 1967; 46:299-305.
 53. Chen CC, Johnson MI, McDonough S, Cramp F. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on local and distal cutaneous blood flow following a prolonged heat stimulus in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007; 27:154-61.

54. Osiri M, Welch V, Brosseau L, Shea B, McGowan J, Tugwell P, Wells G. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002823. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD002823.

55. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74:173-6.

56. Robb KA, Bennett MI, Johnson MI, Simpson KJ, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3):CD006276.

57. Khan KS, Daya S, Jadad A. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med*. 1996 Mar 25;156(6):661-6.

58. Jenkinson C, Coulter A, Wright L. Short form 36 (SF 36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age 1993; 306:143740.

59. Moore RA, Gavaghan D, Tramèr MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything--large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain*. 1998; 78:209-16.

60. Bennett MI, Hughes N, Johnson MI. Methodological quality in randomised controlled trials of transcutaneous electric nerve stimulation for pain: Low fidelity may explain negative findings *Pain* (2011) 152: 1226–1232

61. Antignani PL *Ulcere vascolari* Minerva Medica 2007 Torino

62. Apollonio A, Antignani PL, Di Salvo M, Failla G, Guarnera G, Mosti G, Ricci E. Observational investigation of vascular ulcers in Italy. SUV study, intermediate results. *Acta Vulnol* 2011; 9:1-4
63. Dale JJ, Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Berrey PN. Chronic ulcers of the leg: a study of prevalence in a Scottish community. *Health Bull.* 1983; 41:310-4.
64. Cornwall JV, Doré CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg.* 1986; 73:693-6.
65. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallböök T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health.* 1991; 45:184-7.
66. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg.* 1994; 81:182-7.
67. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairois M, Carpentier P, Comerota A, Delis C, Eklof B, Fassiadis N, Georgiou N, Geroulakos G, Hoffmann U, Jantet G, Jawien A, Kakkos S, Kalodiki E, Labropoulos N, Neglen P, Pappas P, Partsch H, Perrin M, Rabe E, Ramelet AA, Vayssairi M, Ioannidou E, Taft A. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2008; 27:1-59.
68. Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, Clement D, Norgren L, Baccaglini U, Berard A, Cooke JP, Cornu-Thenard A, Depairon M, Dormandy JA, Durand-Zaleski I, Fowkes GR, Lamping DL, Partsch H, Scurr JH, Zuccarelli F. Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. *Int Angiol.* 1999; 18:83-102.

69. Agus GB, Allegra C, Antignani PL, Arpaia G, Bianchini G, Bonadeo P, Botta G, Castaldi A, Gasbarro V, Genovese G, Georgiev M, Mancini S, Stillo F. Guidelines for the diagnosis and therapy of the vein and lymphatic disorders. *Int Angiol.* 2005; 24:107-68.
70. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ.* 2006; 332:347-50.
71. Gillespie DL; Writing Group III of the Pacific Vascular Symposium 6, Kistner B, Glass C, Bailey B, Chopra A, Ennis B, Marston B, Masuda E, Moneta G, Nelzen O, Raffetto J, Raju S, Vedantham S, Wright D, Falanga V. Venous ulcer diagnosis, treatment, and prevention of recurrences. *J Vasc Surg.* 2010; 52:8S-14S.
72. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006; 355:488-98.
73. The Compression Therapy Study Group CTG. Consensus conference on compression therapy. 2006. Minerva Medica Torino
74. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic

Inter-Society Consensus and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463-654.

75. Hafner J, Schaad I, Schneider E, Seifert B, Burg G, Cassina PC. Leg ulcers in peripheral arterial disease (arterial leg ulcers): impaired wound healing above the threshold of chronic critical limb ischemia. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:1001-8.
76. Coerper S, Wicke C, Pfeffer F, Köveker G, Becker HD. Documentation of 7051 chronic wounds using a new computerized system within a network of wound care centers. *Arch Surg.* 2004; 139:251-8.
77. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Leg ulcer etiology--a cross sectional population study. *J Vasc Surg.* 1991;14(4):557-64.
78. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl 1): S1-75.
79. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 (Suppl S): S5-67.
80. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27:1047-53
81. Singh N, Armstrong DG, Lippsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA* 2005; 293:217-28).
82. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Ragnarson Tennvall G, Reike H, Spraul M,

Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, van Baal J, van Merode F, Schaper N. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007 Jan;50(1):18-25.

83. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Tennvall GR, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N. Optimal organization of health care in diabetic foot disease: introduction to the Eurodiale study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2007 Mar;6(1):11-7.
84. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, Uccioli L, Urbancic V, Bakker K, Holstein P, Jirkovska A, Piaggese A, Ragnarson-Tennvall G, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Ferreira I, Huijberts M. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):747-55.
85. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jirkovska A, Mauricio D, Tennvall GR, Reike H, Spraul M, Uccioli L, Urbancic V, Van Acker K, Van Baal J, Van Merode F, Schaper N. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. *Diabet Med*. 2008 Jun;25(6):700-7.
86. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jude E, Jirkovska A, Mauricio D, Piaggese A, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal S, Van Merode F, Uccioli L, Urbancic V, Ragnarson Tennvall G. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008 Oct;51(10):1826-34.

87. Lowitt MH, Dover JS. Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:735-48.
88. Reidy ME, Steen V, Nicholas JJ. Lower extremity amputation in scleroderma *Arch Phys Med Rehab* 1992; 73: 812-813
89. Shanmugam VK, Price P, Attinger CE, Steen VD. Lower extremity ulcers in systemic sclerosis: features and response to therapy. *Int J Rheumatol*. 2010; pii: 747946.
90. Denton CP, Krieg T, Guillemin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, Zultak M, Matucci-Cerinic M. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan 12. [Epub ahead of print]
91. Alivernini S, De Santis M, Tolusso B, Mannocci A, Bosello SL, Peluso G, Pinnelli M, D'Antona G, LaTorre G, Ferraccioli G. Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):426-35.
92. Weissleder H Schuchhardt C. Lymphedema: diagnosis and therapy 2001. Viavital Verlag GmbH, Köln
93. Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 3:19
94. Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. Leg ulcers in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010 Oct;85(10):831-3.
95. Bureau JM, Mathé N, Aurine C, Bourges D. Skin ulcers and sickle cell. *Rev Infirm*. 2011; 171:23-5.

96. Halabi-Tawil M, Lionnet F, Girot R, Bachmeyer C, Lévy PP, Aractingi S. Sickle cell leg ulcers: a frequently disabling complication and a marker of severity. *Br J Dermatol*. 2008; 158:339-44.
97. Auzerie V, Chiali A, Bussel A, Brouet JC, Fermanand JP, Dubertret L, Senet P. Leg ulcers associated with cryoglobulinemia: clinical study of 15 patients and response to treatment. *Arch Dermatol*. 2003; 139:391-3.
98. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Sep 16;3:25.
99. Falanga V. Cutaneous wound healing, 2001, Martin Dunitz
100. Goldsmith L.A. (ed) Physiology, Biochemistry and Molecular Biology of the skin, 1991, Oxford University Press.
101. Clark R.A. The molecular and cellular biology of wound repair, 1996, Springer
102. Martin P. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration. *Science* 1997; 276:75
103. Enoch S. ABC of wound healing. *BMJ* 2006; 232:965
104. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Wound Bed Preparation in Practice. 2004 MEP Ltd, London.
105. Bucalo B, Eaglstein WH, Falanga V. Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen* 1993; 1: 181-186
106. Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 64-68

107. [Trengove NJ](#), [Stacey MC](#), [MacAuley S](#), Bennett N, Gibson J, Burslem F, Murphy G, Schultz G. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 442-452
108. Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 850-857.
109. Loots MA, Lamme EN, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Cultured fibroblasts from chronic diabetic wounds on the lower extremity (non-insulin-dependent diabetes mellitus) show disturbed proliferation. *Arch Dermatol Res* 1999; 291: 93-99
110. Hehenberger K, Heilborn JD, Brismar K, Hansson A. Inhibited proliferation of fibroblasts derived from chronic diabetic wounds and normal dermal fibroblasts treated with high glucose is associated with increased formation of l-lactate. *Wound Repair Regen* 1998; 6: 135-141.
111. Stanley A, Osler T. Senescence and the healing rates of venous ulcers. *J Vasc Surg* 2001; 33: 1206-1211.
112. [Kim BC](#), [Kim HT](#), [Park SH](#), Cha JS, Yufit T, Kim SJ, Falanga V. Type II receptor expression. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF- β . *J Cell Physiol* 2003; 195: 331-336
113. Agren MS, Steenfors HH, Dabelsteen S, Hansen JB, Dabelsteen E. Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 463-469.

114. Singh A V, Subhashree L, Milani P, Gemmati D and Zamboni P Interplay of iron matallobiology, metalloproteinases, and FXIII, and role of their gene variants in venous leg ulcer. *Inter J of Low Extremity Wounds* 2012; 9:166-179
115. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000; 8:347-52
116. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, Campbell K, Keast D, Krasner D, Sibbald D. Preparing the wound bed - debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46: 14-35.
117. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, Romanelli M, Stacey MC, Teot L, Vanscheidt W. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 1-28
118. Baharestani M. The clinical relevance of debridement. In: Baharestani M, Goltrup F, Holstein P, Vanscheidt W (eds). The clinical relevance of debridement. 1999 Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
119. Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage* 1999; 45: 23-40
120. Healy B. ABC of wound repair *BMJ* 2006; 332:841
121. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principi di best practice: La diagnostica e le ferite. Documento di consenso. (2008) Medical Education Partnership (MEP) Ltd, Londra.
122. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Management of wound infection. 2006 MEP Ltd, London.

123. European Wound Management Association (EWMA). Position Document: Identifying criteria for wound infection. 2005 MEP Ltd, London.
124. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen* 2001; 9: 178-86
125. ECRI. Electrical Stimulation for the Treatment of Chronic Wounds. Health Technology Assessment Report 1996. WGE. New York.
126. Cheng N, Van Hoof H, Bockx E, Hoogmartens MJ, Mulier JC, De Dijcker FJ, Sansen WM, De Loecker W. The effects of electric currents on ATP generation, protein synthesis, and membrane transport of rat skin. *Clin Orthop* 1982 Nov-Dec;(171):264-72.
127. Korenstein R, Somjen D, Fischler H, Binderman I. Capacitative pulsed electric stimulation of bone cells. Induction of cyclic-AMP changes and DNA synthesis. *Biochim Biophys Acta* 1984 Apr 16;803(4):302-7.
128. Konikoff JJ. Electrical promotion of soft tissue repairs. *Ann Biomed Eng* 1976 Mar;4(1):1-5.
129. Reger SI, Hyodo A, Reyes ET, Browne EZ. Treatment of pressure ulcers by electrical stimulation. *Rehabil Res Dev Prog Rep* 1992;29:467-8.
130. Alvarez OM, Mertz PM, Smerbeck RV, Eaglstein WH. The healing of superficial skin wounds is stimulated by external electrical current. *J Invest Dermatol* 1983 Aug;81(2):144-8.
131. Bourguignon GJ, Bourguignon LY. Electric stimulation of protein and DNA synthesis in human fibroblasts. *FASEB J* 1987 Nov;1(5):398-402.

132. Raji AR, Bowden RE. Effects of high-peak pulsed electromagnetic field on the degeneration and regeneration of the common peroneal nerve in rats. *J Bone Joint Surg Br* 1983 Aug;65(4):478-92.
133. Jayakumar K, Rajagopalan T, Sambasivan M, Bai S. Effect of pulsed electromagnetic field (PEMF) in cerebral oedema. *Neurol India* 1986;34:241-7.
134. Szuminsky NJ, Albers AC, Unger P, Eddy JG. Effect of narrow, pulsed high voltages on bacterial viability. *Phys Ther* 1994 Jul;74(7):660-7.
135. Kincaid CB, Lavoie KH. Inhibition of bacterial growth in vitro following stimulation with high voltage, monophasic, pulsed current. *Phys Ther* 1989 Aug;69(8):651-5.
136. Bocchi L, Evangelisti A, Barrella M, Scatizzi L, Bevilacqua M. Recovery of 0.1Hz microvascular skin blood flow in dysautonomic diabetic (type 2) neuropathy by using Frequency Rhythmic Electrical Modulation System (FREMS). *Med Eng Phys*. 2010 May;32(4):407-13.
137. Conti M, Peretti E, Cazzetta G, Galimberti G, Vermigli C, Pola R, Scionti L, Bosi E. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation enhances cutaneous microvascular flow in patients with diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2009 Jan-Feb;23(1):46-8.
138. Janković A, Binić I. Frequency rhythmic electrical modulation system in the treatment of chronic painful leg ulcers. *Arch Dermatol Res*. 2008; 7:377-83.
139. Bevilacqua M, Dominguez LJ, Barrella M, Barbagallo M. Induction of vascular endothelial growth factor release by transcutaneous frequency modulated neural stimulation in diabetic polyneuropathy. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30:944-7.

140. Barrella M, Toscano R, Goldoni M, Bevilacqua M. Frequency rhythmic electrical modulation system (FREMS) on H-reflex amplitudes in healthy subjects. *Eura Medicophys.* 2007; 43:37-47.
141. Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordoni MC, Galimberti G, Scionti L. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2005 May;48(5):817-23.
142. Farina S, Casarotto M, Benelle M, Tinazzi M, Fiaschi A, Goldoni M, Smania N. A randomized controlled study on the effect of two different treatments (FREMS and TENS) in myofascial pain syndrome. *Eura Medicophys.* 2004 Dec;40(4):293-301.
143. Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds *Dermatologic Therapy*, Vol. 19, 2006, 383–390.
143. Monti M L'ulcera cutanea: approccio multidisciplinare alla diagnosi ed al trattamento 2000 Springer.
144. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81–4.
145. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. 2002 American Psychiatric Publishing Inc, Washington DC.
146. Abrams WB, Berkow R. The Merk Manual of Geriatrics. Merks & Co, Medicom Italia, 2000, Milano
147. Wisconsin Medical Society Task Force on Pain Management. Guidelines for the Assessment and Management of Chronic pain. *WMJ* 2004;103:15-42

148. Prithvi Raj P, (Ed). Practical Management of Pain, 2000 Mosby Inc., St. Louis.
149. Brennan F, Carr DB. Pain Management: A Fundamental Human Right. *Anesthesia and Analgesia*, 2007;105:205-221
150. Colvin L, Forbes K, Fallon M. Difficult pain *BMJ* 2006 Vol 332 pagg 1081-
151. Moreno-Giménez JC, Galán-Gutiérrez M, Jiménez-Puya R. Treatment of chronic ulcers. *Actas Dermosifiliogr*. 2005 Apr;96(3):133-46.
152. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, [Watson CP](#), Sessle BJ, Coderre T, Morley-Forster PK, Stinson J, Boulanger A, Peng P, Finley GA, Taenzer P, Squire P, Dion D, Chutkan A, Gilani A, Gordon A, Henry J, Jovey R, Lynch M, Mailis-Gagnon A, Panju A, Rollman GB, Velly A; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007; 12(1):13-21.
153. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neurophatic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78
154. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD004847.
155. Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds) Wound healing, biochemical and clinical aspects 1992 WB Saunders
156. Bonham PA. Identifying and treating wound infection. *J Gerontol Nurs*. 2009 Oct;35(10):12-6.

157. Bonham PA. Swab cultures for diagnosing wound infections: a literature review and clinical guideline. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2009;36(4):389-95.
158. Bowler PG. The 10(5) bacterial growth guideline: reassessing its clinical relevance in wound healing. *Ostomy Wound Manage.* 2003 Jan;49(1):44-53.
159. Kingsley A. The wound infection continuum and its application to clinical practice. *Ostomy Wound Manage.* 2003 Jul;49(7A Suppl):1-7.
160. Stanley K. Design of Randomized Controlled Trials. *Circulation.* 2007;115:1164-1169.
161. Houghton PE, Kincaid CB, Lovell M, Campbell KE, Keast DH, Woodbury MG, Harris KA. Effect of electrical stimulation on chronic leg ulcer size and appearance. *Phys Ther.* 2003 Jan;83(1):17-28.
162. Kaada B, Emru M. Promoted healing of leprosy ulcers by transcutaneous nerve stimulation. *Acupunct Electrother Res.* 1988;13(4):165-76.
163. Kaada B. Promoted healing of chronic ulceration by transcutaneous nerve stimulation (TNS). *Vasa.* 1983;12(3):262-9.
164. Kaada B. Treatment of peripheral circulatory disorders and chronic ulceration by transcutaneous nerve stimulation. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1982 Oct 30;102(30):1563-70.
165. Kloth LC, Feedar JA. Acceleration of wound healing with high voltage, monophasic, pulsed current. *Phys Ther.* 1988 Apr;68(4):503-8.

166. Leffmann DJ, Arnall DA, Holmgren PR, Cornwall MW. Effect of microamperage stimulation on the rate of wound healing in rats: a histological study. *Phys Ther.* 1994 Mar;74(3):195-200; discussion 213-8.
167. Mehta SK, Breitbart EA, Berberian WS, Liporace FA, Lin SS. Bone and wound healing in the diabetic patient. *Foot Ankle Clin.* 2010 Sep;15(3):411-37.
168. Ogrin R, Darzins P, Khalil Z. Use of the sensory nerve stimulator to accelerate healing of a venous leg ulcer with sensory nerve dysfunction: a case study. *Int Wound J.* 2005 Sep;2(3):242-51.
169. Ojingwa JC, Isseroff RR. Electrical stimulation of wound healing. *J Invest Dermatol.* 2003 Jul;121(1):1-12.
170. Petrofsky JS, Lawson D, Berk L, Suh H. Enhanced healing of diabetic foot ulcers using local heat and electrical stimulation for 30 min three times per week. *J Diabetes.* 2010; 1:41-6.
171. Akhtar S, Schaper N, Apelqvist J, Jude E. A review of the Eurodiale studies: what lessons for diabetic foot care? *Curr Diab Rep.* 2011;11:302-9.
172. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects *CMAJ* 2006 174:1589-1594